

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNÉE 1962-1963 SÉRIE U N° 382

La prise de nourriture.
Etude physiologique,
action pharmacologique des médicaments

THESE

présentée à la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Paris
pour l'obtention du titre de
Docteur en Pharmacie
(Diplôme d'Université)

présentée et soutenue le 1er Juillet 1963

par

Jean-Claude LE DOUAREC

Pharmacien

JURY : M.M. Le Doyen G. VALETTE Président

Y. RAOUL Professeur

Y. COHEN Maître de Conférences Agrégé

Editeur

C. C.

8, Faubourg Poissonnière

PARIS

UNIVERSITÉ DE PARIS
FACULTÉ DE PHARMACIE
ANNÉE 1962-1963 SÉRIE U N° 382

La prise de nourriture.
Etude physiologique,
action pharmacologique des médicaments

THESE

présentée à la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Paris
pour l'obtention du titre de
Docteur en Pharmacie
(Diplôme d'Université)

présentée et soutenue le 1er Juillet 1963

par

Jean-Claude LE DOUAREC

Pharmacien

JURY : M.M. Le Doyen G. VALETTE Président

Y. RAOUL Professeur

Y. COHEN Maître de Conférences Agrégé

Editeur
C. C.

8, Faubourg Poissonnière
PARIS



A Monsieur le Doyen Guillaume Valette qui nous a fait le grand honneur de présider notre Jury de thèse et qui fut toujours pour nous un guide particulièrement bienveillant.

En hommage de notre profonde et très respectueuse gratitude :



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550217_0002

A Monsieur le Professeur Yves Raoul qui a bien voulu accepter de juger ce travail.

En témoignage de notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur Yves Cohen, Maître de Conférences Agrégé, que nous remercions très vivement d'avoir accédé à notre demande de faire partie de notre Jury.

A Monsieur le Professeur Jean Cheymol qui a guidé nos premiers pas dans les sciences pharmacologiques.

En témoignage de notre très respectueux attachement.

A Monsieur Henri Schmitt, Maître de Conférences Agrégé,
que nous remercions profondément des encouragements qu'il nous
a prodigués et de l'attention qu'il a bien voulu accorder à notre
travail.

En hommage reconnaissant.

A Monsieur le Docteur Jacques Servier,

A Madame le Docteur Jeanine Servier,

qui ont compris l'importance de la recherche pharmacologique et
n'ont pas hésité à nous donner tous les moyens nécessaires à
l'aboutissement de ce travail.

En hommage de notre reconnaissance
et de notre respectueux dévouement.

A mes parents,

A ma femme,

A toute ma famille

En témoignage de ma profonde affection

A mes amis,

A mes collaborateurs,

JE DEDIE CE TRAVAIL.

PERSONNEL
de la FACULTE de PHARMACIE de PARIS

ADMINISTRATION.

MM. G. VALETTE - Doyen
 M.M. JANOT - Assesseur
 P. MALANGEAU - Assesseur
 L. RODINEAU - Secrétaire général
 L. JEANDEL - Secrétaire général adjoint
 Mme S. CERTAIN - Secrétaire
 Mme M.L. ESPINASSE - Secrétaire
 M. G. FROISSART - Secrétaire

DOYEN HONORAIRE.

M. R. FABRE Président de l'Académie de Médecine
 Membre de l'Institut

PROFESSEURS HONORAIRES.

MM. M. DELEPINE Membre de l'Institut
 L. LAUNOY
 P. FLEURY
 M. MASCRE
 M. PICON
 C. BEDEL
 R. FABRE Président de l'Académie de Médecine
 Membre de l'Institut

PROFESSEURS.

MM. M.M. JANOT Pharmacie galénique (T)
 G. VALETTE Pharmacodynamie (T)
 R. PARIS Histoire naturelle des médicaments
 simples d'origine végétale (T)
 M. GUILLOT Physique (T)
 J. GAUTIER Chimie organique (T)
 Mlle S. LAMBIN Microbiologie (T)
 M.M.Y. RAOUL Physiologie (T)
 J. COURTOIS Chimie biologique (T)
 L. DOMANGE Chimie minérale (T)
 P. CRETE Botanique (T)
 R. TRUHAUT Toxicologie et Hygiène industrielle (T)
 A. MORETTE Hydrologie (T)
 R. CAVIER Parasitologie (T)
 A. QUEVAUVILLER Hygiène et Education sanitaire (T)

MM. R. MOREAU	Pharmacie chimique (T.)
J. GUY	Mathématiques appliquées aux sciences physiques et biologiques (T)
A. GERMAN	Virologie et Sérologie (T.P.)
M. PIETTE	Biologie sanguine (T.P.)
P. MALANGEAU	Chimie analytique (T.)
M. GIRARD	Chimie appliquée à l'expertise (T)
G. DILLEMANN	Législation, Déontologie et Histoire de la Pharmacie (T)
J. FLAHAUT	Minéralogie (T.P. ^o)
G. DEYSSON	Cytologie végétale (T.P.)
A. LEHIR	Pharmacie galénique
J. RENAULT	Chimie organique
C. BOUDENE	Toxicologie et Hygiène Industrielle (T.P.)
P. LARUELLE	Physique
P. ROSSIGNOL	Pharmacodynamie
A. MANGEOT	Pharmacie galénique et industrielle
P. DELAVEAU	Matière médicale

MAITRES DE CONFERENCES

MM. Y. COHEN	Sciences naturelles
G. LE MOAN	Toxicologie
H. RENAULT	Pharmacie chimique
C. PAOLETTI	Sciences appliquées
P. REYNAUD	Sciences physico-chimiques
J. POISSON	Sciences naturelles
A. DESVIGNES	Microbiologie
F. PERCHERON	Biochimie
J. SAVEL	Sciences naturelles
J. BORY	Sciences naturelles

CHEFS DE TRAVAUX PRATIQUES

MM. P. BINET	Parasitologie
A. CAVE (F. Fonc.)	Pharmacotechnie chimique et galénique
P. CORRIEZ	Physique
C. DREUX	Electrochimie ap. à l'analyse
P. GESTEAU	Physique biologique
J. GOUNELLE	Analyse appliquée au contrôle des médicaments (section biologie)
H. GUERIN	Micrographie (3ème année)
J. HARISPE	Biologie végétale
J. HENRY	Chimie générale et pharmaceutique
J. HUBERT	Chimie (4ème année)
Mme J. HUBERT	Microbiologie
MM. R. LELUC	Microbiologie
M. LEMONNIER	Chimie analytique (2ème et 3ème années)
Mme S. LEMONTEY	Chimie (4ème année)
Mlle S. LONGUEVALLE	Service des examens de chimie

Mlle H. MORIN	Pharmacodynamie et essais biologiques des médicaments
MM. F. PELLERIN	Chimie analytique (2ème et 3ème années)
R. PERLES	Chimie biologique
J. PESTIS (F. Fonc.)	Biologie animale
R. POUILLAIN	Hématologie
Mme M. ROBERT	Sérologie
Mlle A. ROLLEN	Biologie végétale
Mlle L. SEGUIN (F. Fonc.)	Analyse appliquée au contrôle des médicaments (Section physico-chimie)
Mme M. SEILLER (F. Fonc.)	Pharmacie galénique Industrielle
M. J. YONGER (F. Fonc.)	Chimie analytique (1ère année)

INSTITUT DE PHARMACOTECHNIE & DE PHARMACODYNAMIE

M. J. MANDEREAU	Chef de travaux de pharmacotechnie galénique
-----------------	---

BIBLIOTHEQUE

Mlle Y. RUYSSSEN	Conservateur, chargée de la direction
Mlle S. LAVAUD	Conservateur
Mme G. KREHMER	Conservateur
Mme A. DESGRIPPES	Bibliothécaire

INTRODUCTION

La découverte de l'action inhibitrice de l'amphétamine sur l'appétit a amené les thérapeutes à utiliser abondamment cette propriété particulière. Le traitement de base de l'obésité est la diminution de l'apport calorique au moyen de la restriction alimentaire. Aussi il est nécessaire d'aider le malade à supporter ce régime restrictif en lui administrant des drogues susceptibles de lui couper l'appétit.

Les mécanismes physiologiques de la faim et de l'appétit ont donné lieu à un grand nombre de travaux physiologiques, surtout depuis la dernière guerre mondiale. Ont été acquises ainsi des connaissances fondamentales sur la régulation psycho-physiologique de la faim.

Parallèlement le développement de nouveaux médicaments dits anorexigènes amena des tentatives pour élucider le mode d'action de ces corps sur la prise de nourriture chez l'homme et chez l'animal.

On ne trouve cependant pas un grand nombre d'études pharmacodynamiques de ces médicaments; il en va de même pour les méthodes d'étude qui n'ont guère été codifiées jusqu'à présent.

Il nous a semblé intéressant de tenter d'apporter une contribution à l'étude des substances agissant sur la faim et l'appétit.

Nous avons d'abord effectué l'étude critique des méthodes expérimentales, puis nous avons démontré la réalité de l'action pharmacodynamique de l'amphétamine et de 6 de ses dérivés chez l'animal. Nous avons ensuite envisagé les répercussions de l'anorexie médicamenteuse sur l'équilibre corporel. Finalement, nous avons étudié certains aspects du mode d'action de ces médicaments.

Chapitre I

A - PHYSIOLOGIE DE LA PRISE DE NOURRITURE (1, 2, 3)

Le comportement alimentaire des mammifères est très complexe et les conceptions modernes comportent un bon nombre d'hypothèses. Les études sur ce sujet ne datent en fait que de quelques années.

Des preuves expérimentales nous permettent désormais de nous pencher sur les mécanismes nerveux centraux régulateurs de la faim et de les intégrer dans les grandes fonctions homéostatiques. La prise de nourriture est probablement basée sur des mécanismes réflexes intégrés dans la moelle épinière et le tronc cérébral qui sont facilités ou inhibés par les mécanismes hypothalamiques, une régulation supérieure supplémentaire intervenant au niveau des structures limbiques et néocorticales. Les sensations associées à la faim sont universellement connues et doivent être obligatoirement considérées. Brobeck (43) montre qu'il n'y a pas de théorie satisfaisante des sensations en général et que la faim n'est pas explicable en termes physiologiques. Selon Grossman (44) la faim est un complexe de sensations provoquées par la déplétion des stocks nutritifs du corps, l'appétit est le désir de la nourriture qui n'est pas un état affectif, la satiété est l'état affectif correspondant à la réplétion et signifiant l'absence de désir de manger ou plutôt le désir de ne pas manger.

Les diverses étapes de la réalisation de l'acte de manger ont été caractérisées par Soullairac (1) et nous adopterons sa classification.

L'étape métabolique est l'ensemble des phénomènes destinés à renseigner les structures nerveuses supérieures du déséquilibre de l'organisme.

Au cours de l'étape de Régulation ces informations seront coordonnées par des centres nerveux.

Finalement, l'ensemble de ces stimulations amène l'individu ou l'animal à se conduire d'une façon particulière : c'est l'étape de Réalisation du comportement alimentaire.

I - ETAPE METABOLIQUE

Les informations du milieu intérieur sont de diverses natures :

a) d'ordre mécanique - Depuis les travaux de Cannon (98) on sait que la vacuité de l'estomac entraîne des contractions anormales de cet organe. Il semble actuellement difficile d'admettre après de nombreuses recherches expérimentales qu'un mécanisme de régulation de la consommation alimentaire puisse être fondé sur la simple perception de ces contractions gastriques.

De récents travaux de Sharma (45) ont montré que la distension gastrique chez le singe entraîne l'apparition de vagues irrégulières de haut voltage et de potentiels d'action occasionnels, seulement dans la région des centres de la satiété, par contre les contractions gastriques de la faim ne changent pas l'activité électrique des centres.

b) d'ordre métabolique - "Ce que mange un animal serait déterminé par ses besoins énergétiques".

1) Faim et régulation thermique

La théorie thermostatique de Brobeck (4) postule que les animaux mangent pour maintenir leur température corporelle et s'arrêtent de manger pour empêcher l'hyperthermie.

Le mécanisme thermostatique serait le métabolisme régulateur de la faim qui serait en contrepartie un des mécanismes régulateurs de la température corporelle. L'action dynamique spécifique des aliments jouerait dans la régulation de la consommation alimentaire un grand rôle.

Certains arguments expérimentaux plaident en faveur de cette théorie.

La production de chaleur serait plus grande après le repas (46) ; l'exposition d'un animal à une température ambiante élevée entraîne une réduction de la consommation alors qu'à une température basse elle augmente (Brobeck).

Le refroidissement des aires préoptiques et de l'hypothalamus rostral entraîne la chèvre à se nourrir (47) et le réchauffement de ces mêmes

régions inhibe la prise de nourriture des animaux affamés et force l'animal à boire (extension possible de la théorie à la soif).

Par contre, des objections ont été soulevées : des rats hypothalamiques, hyperphagiques, sur une longue période, grossissent de la même façon à température basse ou élevée et la température de ces animaux est plus élevée par rapport aux témoins sans que ceci soit dû à l'hyperalimentation, ni à l'obésité, ni à un trouble de la régulation thermique.

Des expériences concernant la régulation thermique de rats porteurs de lésions hypothalamiques (48) ont montré que les lésions placées dans les régions ventro-médianes et latérales n'entraînent pas de troubles de la régulation thermique.

De plus, on devrait observer une anorexie au cours de l'hyperthyroïdie (Hyperthermie) et une Hyperphagie dans l'hypothyroïdie (Hypothermie) or c'est l'inverse qui se produit.

En conclusion, les mécanismes évoqués par Brobeck pourraient intervenir dans la régulation à court terme.

2) Faim et régulation hormonale

Les hormones occupent évidemment une place de choix parmi les facteurs physiologiques régulateurs de différents métabolismes. L'influence des hormones sur les régulations immédiates et à long terme de la consommation alimentaire ont été étudiées.

L'Insuline entraîne une forte augmentation de la consommation alimentaire globale et du poids corporel chez l'homme et chez l'animal, cette action hyperorexiant se voit chez le Rat d'après Soulaïrac (49) sans rapport avec l'hypoglycémie. Le diabète alloxanique chez le Rat augmente l'appétit glucidique - la pancréatectomie totale diminue la consommation alimentaire et l'ablation partielle au contraire l'augmente.

Les hormones thyroïdiennes administrées à la Souris augmentent son appétit global et glucidique. Il est connu depuis longtemps que l'hyperthyroïdie augmente l'appétit et que l'hypothyroïdie le diminue. La thyroïdectomie diminue la consommation alimentaire du Rat.

Les hormones corticosurrénaliennes influencent nettement la régulation de la faim, en effet chez l'animal le groupe des hormones intervenant dans le métabolisme des glucides (cortisone - 11 oxystéroïdes) entraînent une inhibition de la faim ; c'est l'inverse en ce qui concerne les hormones liées au métabolisme hydrominéral (désoxy - corticostérone).

L'Adrénaline selon Soulaïrac (50) serait chez la Souris, d'abord un inhibiteur puis secondairement un activateur de la régulation à long terme par actions hormonales indirectes qui provoqueraient l'augmentation de la consommation glucidique. Ce corps et la nor - adrénaline déposée dans les centres de l'appétit (hypothalamus latéral) par un système de double canule, stimulent la prise de nourriture chez le Rat rassasié (41).

Les hormones sexuelles ont peu ou pas d'action sur ces mécanismes.

Le contrôle hypophysaire de la faim fut considéré historiquement comme capital ; la découverte des centres hypothalamiques a infirmé cette hypothèse.

L'hypophysectomie chez l'animal entraîne une diminution de l'appétit global et glucidique. L'extrait total d'hypophyse antérieure diminue la consommation en général.

L'influence d'un bon nombre d'hormones sur la faim est tout à fait concevable étant donné le rôle essentiel qu'elles jouent dans le métabolisme intermédiaire et le maintien de l'homéostasie.

3) Hormones de la faim et de la satiété

L'existence de ces hormones fut suggérée de bonne heure, mais jusqu'à présent aucun corps défini n'a été isolé.

Les expériences de Luckhardt et Carlson (51) et celles de Bash (52) reprises par Siegel (53) avaient montré que l'injection ou l'ingestion de sang d'animal affamé ou rassasié à un animal normal, entraînaient respectivement l'apparition ou l'inhibition des contractions gastriques de la faim sans modification de la quantité de nourriture consommée. Ces expériences sont très critiquables en raison de l'influence possible de nombreux facteurs accessoires.

Cette objection tombe si l'on utilise la technique du petit estomac de Pavlov (irrigué non innervé) et Ivy (54) étudiant les rapports de l'activité sécrétoire gastrique et de la régulation de l'appétit, a évoqué l'existence d'une substance produite par la muqueuse duodénale assimilée à l'entérogastrone et responsable de l'état de satiété. Un auteur russe Ugolev (55) a mesuré l'influence de divers extraits d'organe sur la prise de nourriture chez le Rat, le plus actif est celui de duodénum qui exalte l'appétit ; la structure de cette "duodénine" est inconnue. Les hormones duodénales pourraient agir mais rien n'est démontré péremptoirement jusqu'à ce jour.

4) Taux glycémique

On a voulu rechercher une corrélation entre la glycémie et la sensation de faim et une somme de faits contradictoires était rapidement recueillie chez l'homme et l'animal. Si Stunkard et Wolff (56) montrent que le glucose inhibe chez l'homme la sensation de faim, il semble qu'aussi bien chez l'animal (57) que chez l'homme (44) cette influence du glucose ne soit pas supérieure à celle du sérum physiologique.

D'autre part, la thyroïdectomie diminue la glycémie et la prise de nourriture tandis que l'insuline hypoglycémisante augmente la consommation (49).

Finalement, il semble difficile d'admettre actuellement que le taux glycémique puisse être un mécanisme informateur. Des travaux particulièrement intéressants de Mellinkoff (58) ont montré qu'il existait une relation inverse entre le taux d'acides aminés dans le sang et la glycémie. L'appétit est à son minimum au moment où la glycémie est le plus bas et la faim se manifeste à nouveau lorsque la glycémie remonte et que les acides aminés diminuent. Ces dernières observations amènent à considérer le rôle des autres éléments nutritifs circulants.

5) Variations protidiques

S'il est établi que l'ingestion ou l'injection d'acides aminés ou de protéines diminue l'appétit (59), on constate que chez les diabétiques des taux sériques élevés d'acides aminés existent malgré l'hyperphagie. Néanmoins la possibilité existe que l'ingestion de régimes déséquilibrés entraîne des

variations transitoires qui affectent l'appétit. C'est ainsi que les travaux de Sanahuja et Harper (60) ont montré que la prise de nourriture et les préférences sont influencées par les différents types d'acides aminés du régime. Il ne semble cependant pas encore possible, faute d'informations, d'admettre que la concentration sanguine en acides aminés soit un déterminant capital de l'appétit.

6) Rôle des dépôts lipidiques

Des lésions électrolytiques hypothalamiques du centre de la satiété entraînent des obésités importantes chez le rat. Le comportement des Rats opérés fut particulièrement bien étudié par Kennedy (162). Les lésions révèlent deux composantes du comportement alimentaire, l'une de voracité (boulimie post-opératoire) l'autre plus discriminative d'appréciation de la qualité des aliments. La première pouvant se nommer la faim et la seconde l'appétit. En effet, les graisses corporelles semblent avoir une importance puisque la consommation alimentaire du rat hypothalamique ne redevient normale que lorsqu'il est obèse. Au cours du stade primitif de voracité après la lésion, les Rats opérés s'adaptent plus vite que les normaux aux régimes adultérés, par contre dans le stade obèse, ce phénomène d'adaptation est plus lent. Il est intéressant de noter que les rats âgés non opérés se comportent de façon identique.

Kennedy suggère un mécanisme hypothalamique sensible aux variations des lipides corporels et les expériences de rats parabiotiques (61) semblent prouver l'existence d'un métabolite circulant, par contre la nature de cet agent informateur n'est pas démontrée et il n'est pas forcément de nature lipidique. Plus récemment, cet auteur a émis l'opinion que l'hypothalamus aurait pour rôle d'éviter l'accumulation de graisses par une régulation à long terme sur la prise de nourriture et que les ajustements seraient effectués par d'autres mécanismes (14).

7) Problème des gluco-régulateurs

Théorie de MAYER (5)

La différence de glycémie artérioveineuse (Δ Glucose) serait l'excitant des centres hypothalamiques. Si ce Δ glucose est élevé l'organisme

ressent la satiété ; s'il est faible ou nul, c'est la faim.

Cette théorie basée sur des faits expérimentaux établis chez l'homme et chez l'animal est séduisante à condition d'admettre l'existence de neurones sensitifs glucorécepteurs dans le système nerveux central. Aucune preuve n'a encore été fournie d'une sensibilité spécifique de l'hypothalamus en rapport avec la faim ou la satiété. Ce tissu nerveux, comme les autres, est sans doute sensible aux variations de pH, d'oxygène, de gaz carbonique, de glucose, etc...

Des techniques subtiles telle que celle des canules implantées dans les centres hypothalamiques permettent le dépôt de corps en des lieux précis. Deux auteurs Epstein (62) et Herberg (63) déposant par la même technique du glucose dans les centres de la satiété, observent des faits diamétralement opposés, l'un ne trouvant pas d'activité et l'autre observant une inhibition due au glucose. Des variations du Δ glucose (carotide/jugulaire) à la périphérie ne rendent pas forcément compte de ce qui se passe dans une région aussi restreinte du système nerveux central. Si le Δ glucose est élevé au moment de la sensation de satiété, il peut certes indiquer le fonctionnement de mécanismes centraux consommateurs d'énergie sous forme de glucose, ces mécanismes pouvant fort bien avoir été mis en branle par des influx différents; néanmoins l'accumulation sélective d'aurothioglucoose dans l'hypothalamus plaide en faveur de glucorécepteurs localisés en cet endroit.

Christophe et Mayer (64) étudient l'utilisation du glucose chez l'animal et démontrent que les Rats normaux et les Rats hypothalamiques réagissent différemment au jeûne (c'est-à-dire que l'utilisation du glucose et la glycémie baissent moins chez l'obèse). Ces expériences prouvent que le mécanisme régularisant l'utilisation du glucose ne se met en marche que lorsque le taux des hydrates de carbone atteint un niveau bien défini.

8) Rôle de l'absorption intestinale dans la régulation alimentaire - Soulairac (6)

L'absorption intestinale du glucose par l'intermédiaire de médiateurs renseignerait le système nerveux central. Il y aurait deux modalités d'action sur les centres.

a) un effet relativement spécifique sur les structures hypothalamiques.

b) un effet plus général sur les structures hypothalamo-mésencéphaliques.

II - ETAPE REGULATRICE

Les centres nerveux régulateurs ont été localisés dans le diencéphale à la suite de nombreuses études de destruction et d'excitations électriques de zones particulières.

Pour ne citer que quelques travaux :

- Animaux aphagiques (lésions hypothalamiques)

Anand et Brobeck 1951 (7)

Soulairac et Soulairac 1956 (8)

- Animaux hyperphagiques

souris obèse à l'aurothioglucose, Marshall 1955 (9)

rats hypothalamiques, Mayer 1955 (10)

Hetherington 1942 (11).

Le centre de la satiété serait situé dans les noyaux hypothalamiques ventro-médians.

Le centre de l'appétit serait situé dans les noyaux hypothalamiques latéraux, la localisation étant ici moins précise.

Dans cette conception dualiste des mécanismes hypothalamiques le centre médian aurait un rôle d'inhibition, le second latéral un rôle facilitateur (68) cette régulation est non seulement quantitative mais aussi qualitative.

Des expériences récentes de Morgane (66 et 67) ont montré que les centres de l'appétit et de la soif ne seraient qu'un lieu de rencontre de fibres nerveuses et seraient moins individualisées qu'on le croyait.

Le centre de l'appétit médian serait un système primaire de motivation alors que le centre latéral serait un système plus fondamental. Les stimulations hypothalamiques peuvent entraîner un comportement alimentaire, mais aussi des réponses instrumentales apprises dont la récompense est la

nourriture. Les systèmes de prise de nourriture et ceux de motivation de la faim seraient distincts au niveau de l'hypothalamus.

Ces travaux sont particulièrement importants car ils montrent que la réponse primaire de prise de nourriture et probablement les autres formes de comportement primitifs peuvent être anatomiquement et physiologiquement dissociés des motivations associées à chaque besoin.

D'autres structures nerveuses extrahypothalamiques peuvent intervenir :

Bulbe.....	: Larsson (12)
Corps mamillaires....	: Maire (13)
Amygdale.....	: Morgane (69)
Cortex.....	: Anand (70)

Enfin, les travaux de Bruce et Kennedy (71) créent une relation entre les différentes localisations nerveuses en établissant qu'il existe deux types de nécessité de manger :

- la faim dont la régulation se situe dans l'hypothalamus
- l'appétit dont la régulation se situe dans le cortex.

Quant aux structures nerveuses responsables de la régulation de la soif elles se trouveraient dans les mêmes régions anatomiques, mais peut-être plus étendues vers les aires subthalamiques et thalamiques.

(Morrison J. (15) et Teitelbaum (16)).

III - ETAPE DE REALISATION DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE

a) Rôle de la sensorialité

L'intrication des modalités olfactives et gustatives dans le comportement alimentaire est évidente (73, 74, 75).

b) Structures nerveuses réalisatrices et corrélations fonctionnelles

Localisation anatomique : tubercules olfactifs, cortex périforme, amygdale, la partie très inférieure du cortex sensori-moteur et la région insulo-orbitaire.

L'excitation de ces régions provoque d'après tous les auteurs une augmentation de l'état de vigilance et d'alerte des animaux. L'hypothalamus exercerait normalement une action d'alerte sur le cortex ce qui permet à ce dernier de maintenir une vigilance de base.

Les mécanismes non spécifiques de vigilance interviennent dans le comportement alimentaire (69). Il y aurait une relation très nette entre la faim et l'activité générale (72).

D'autre part, les processus de conditionnement interviennent également. L'acte de manger par des stimuli proprioceptifs jouerait un rôle dans la satiété immédiate.

Ainsi apparaissent très manifestement les DEUX grands mécanismes régulateurs de la faim.

- La régulation métabolique qui assure la consommation calorique correspondant aux besoins.

- La régulation purement nerveuse très évoluée qui tend à maintenir l'acte d'ingestion sans égards aux besoins calorifiques immédiats.

B - PHARMACOLOGIE DE LA PRISE DE NOURRITURE

I - L'ANOREXIE : SYMPTÔME DE TOXICITÉ

PRODUITS TOXIQUES

Il est bien connu que l'un des signes importants de la toxicité des drogues est l'anorexie (18) et qu'un grand nombre de produits chimiques influence le comportement alimentaire de l'homme et de l'animal.

Au laboratoire, lors des expériences de toxicité chronique, on observe bien souvent l'influence des produits administrés sur la consommation de nourriture et le poids des animaux, ces deux mesures constituant les critères d'appréciation de la toxicité globale (2/p.137).

Il est regrettable de constater que ce sont surtout les variations de poids corporel qui sont signalées, alors qu'aucune mesure du poids de la nourriture consommée n'est effectuée. Il semble pourtant que les deux choses soient intimement liées.

L'action des corps sur l'appétit est sans doute le résultat d'interférences à un étage ou à un autre, avec les mécanismes de régulation de la faim ou avec les grandes fonctions organiques l'influençant directement ou indirectement. Quelques exemples montrent l'importance de ces faits (17).

1°) Influences sur la fonction hépatique

Les acides gras avec un régime hypoprotéique carencé en vitamines E provoquent des lésions hépatiques entraînant l'anorexie. De même, un excès de cystine dans le régime alimentaire diminue la consommation de nourriture par le même mécanisme. Les hépatotoxines agissent également dans le même sens.

2°) Influences sur les mécanismes d'utilisation des aliments

a) Avitaminoses provoquées

La destruction de facteurs nutritifs indispensables peut entraîner une anorexie : la biotine, la thiamine, la pyridoxine, sont respectivement détruites par l'avidine, la thiaminase et l'huile de lin, et il s'ensuit une diminution de la consommation alimentaire.

Des Rats carencés en pyridoxine perdent du poids lorsqu'ils reçoivent de la méthionine, alors qu'ils en gagnent s'ils sont carencés en acide pantothénique.

b) Systèmes enzymatiques

L'oxydase pyruvique peut être détruite par la lewisite ou par une déficience en thiamine.

Certains animaux possèdent des types enzymatiques particuliers : l'amide nicotinique par exemple provoque chez le Rat une carence en méthionine, car la première subit une méthylation obligatoire dont la source semble être la seconde.

3°) Influences d'origine inconnue

Enfin, certains produits toxiques diminuent la prise de nourriture sans qu'il soit possible de connaître la raison de cet effet.

Le Gossypol

Les graisses rances

Les insecticides

Les pyrogènes.

Dans l'ensemble, il apparaît que c'est surtout au niveau métabolique et sur la régulation de la faim à long terme, qu'agissent les corps toxiques.

II - L'ANOREXIE : PROPRIÉTÉ PHARMACODYNAMIQUE

Un certain nombre de drogues sont connues pour influencer dans un sens ou dans un autre la consommation de nourriture chez l'homme et chez l'animal. Les amphétamines par exemple sont inhibitrices de l'appétit, la résérpine et l'insuline au contraire l'exaltent.

1°) Les médicaments anorexigènes

Ces médicaments également dénommés "modérateurs de l'appétit" sont utilisés comme adjuvants de la thérapeutique de l'obésité (19). Ces corps appartiennent au groupe des phenylethylamines sympathicomimétiques et ont donné

lieu à des études tant expérimentales que cliniques (96).

Les principaux sont les suivants :

Amphétamine formes d, l et dl (20,35,62,78) : phenyl aminopropane
Phenmetrazine : dl 2-phenyl-3-methyl-tetrahydro-1, 4-oxazine (77,99)
Diethylpropion : diethylamino propiophenone. (100, 101, 102)
Phentermine : 2-phenyl-tert-butylamine (105)
Chlorphentermine : p-chloro 2-phenyl-tert-butylamine (103,104)
Phendimetrazine : d-2-phenyl-3,4-dimethyl morpholine (108)
(tetrahydro-1,4-oxazine)
Benzphetamine : d-N-benzyl-N,dimethyl phenylethylamine (106,107)
Methamphetamine : d-1-phenyl-2-methyl-amino-propane
Phenylpropanolamine : 2-amino-1-phenyl-1-propanol.

2°) Médicaments et corps chimiques divers

La plupart des produits cités, s'ils sont utilisés en clinique, ne le sont pas à cause de leur action sur l'appétit. D'autre part, ils s'agit surtout d'études expérimentales.

a) Amines sympathicomimétiques

Phenylethylamine, sympathol, mescaline (20)

Propadrine (22)

Amphétamines substituées (23,24,25)

Tetrahydronaphtylamine (20)

Dopa (97)

b) Parasympathicomimétiques

Atropine (26, 27)

c) Tranquillisants mineurs

Meprobamate (20)

Hydroxyzine (20)

Librium (méthaminodiazepoxide) (28)

d) Tranquillisants majeurs

Chlorpromazine (20,110)

Résérpine (20)

e) Hypnotiques

Gluthetimide, Phénobarbital (20)

f) Antihistaminiques

Antistine (20)

Synopen (20)

g) Thymoleptiques

Imipramine (20)

Iproniazide (20)

h) Hormones

Insuline (26, 49)

Oestrogènes (161)

i) Stimulants centraux - analeptiques

Caféine (21)

Ritaline - Meratran (29)

j) Sulfamides (30)

Sulfanilamide

Sulfathiazol

Sulfadiazine

k) Hallucinogènes

LSD 25 (109).

III - LE MODE D'ACTION DES ANOREXIANTS AMPHÉTAMINES

On admet actuellement que le mode d'action de l'amphétamine sur la prise de nourriture est d'origine centrale. Il semble bien que cet effet ne soit pas dû à des sensations provenant du tractus gastro-intestinal puisque la vagotomie et la sympathectomie splanchnique lombaire n'influencent pas l'action anorexigène de l'amphétamine (76).

Quant à la localisation exacte des structures nerveuses intervenant dans cette action, on est encore réduit à des hypothèses.

C'est évidemment à l'activité des centres hypothalamiques que les auteurs se sont attachés.

Brobeck (32) a constaté que l'administration d'amphétamine entraîne une augmentation de l'activité électrique des centres hypothalamiques médians (satiété). De même, Anand (77) observe des faits identiques après administration de Phenmetrazine.

Néanmoins des Rats tendus hyperphagiques par destruction de ces centres hypothalamiques médians sont encore sensibles à l'action de l'amphétamine (31), et, qui plus est, l'effet semble intensifié (78,79).

Spengler et Waser (39) ont pu démontrer que l'amphétamine agissait toujours sur les souris rendues obèses par l'aurothioglucose.

Ces faits apparemment contradictoires laissent penser que d'autres structures nerveuses sont en cause.

En effet, la lobotomie préfrontale chez le Chien entraîne la disparition des effets de l'amphétamine (33,34), d'autre part des lésions de l'aera postrema exagèrent l'action anorexigène de l'amphétamine (80).

Jusqu'à présent aucun fait décisif n'est survenu permettant de localiser exactement les récepteurs du système nerveux central responsables de l'action de l'amphétamine sur la prise de nourriture.

Un bon nombre d'études ont été consacrées à ce problème : Sangster et Grossman (35) ont prouvé que les contractions gastriques de la faim sont inhibées par l'amphétamine. Ces auteurs admettent cependant que ce ne peut être que l'un des facteurs responsables de l'activité de ce médicament.

Selon Nitescu (36) la sécrétion gastrique serait inhibée par l'amphétamine, ce qui n'est pas l'avis de Bellomo (37). A noter que ces derniers auteurs n'observent aucune variation glycémique consécutive à l'administration d'amphétamine.

L'absence de glande thyroïde n'influence pas l'activité de l'amphétamine (38).

Enders (24) observa un certain parallélisme entre les propriétés anorexiantes, la stimulation centrale et l'augmentation du métabolisme de deux dérivés chimiquement voisins : le Véritol et la Pervitine.

A la faveur d'une étude sur des dérivés de l'amphétamine substitués dans le noyau aromatique, Marsh et Herring (23) ont comparé les diverses propriétés sympathicomimétiques de ces corps établissant un parallèle avec les anorexies observées : il semble que seuls les dérivés excitants soient anorexiantes.

Tainter (22) étudia l'influence de la Propadrine et de l'amphétamine sur le transit intestinal, le métabolisme de base, l'activité générale et la faim. La conclusion de ces travaux fut que l'amphétamine entraîne une perte de poids chez l'animal par sa seule action sur la faim.

Enfin, Di Ferrante et Longo (33) ont examiné l'influence de divers corps sur l'activité anorexigène de l'amphétamine : un antihistaminique, l'atropine, la morphine, l'hydergine, la strychnine et l'insuline.

La morphine et la strychnine semblent exalter l'action alors que l'insuline l'antagonise. Ce dernier point fut confirmé par Soulairac (26).

Chapitre II

TECHNIQUES EXPERIMENTALES

A - MESURE DE LA PRISE DE NOURRITURE CHEZ L'ANIMAL

I - METHODES DE MESURE

La principale difficulté à résoudre est celle de la mesure de la consommation d'aliments et de boisson. Il est en effet difficile d'évaluer précisément la perte de régime, laquelle est chez les rongeurs, importante.

Aussi, avons-nous utilisé, chez les Rats et les Souris, un régime standard sous forme de comprimés de 90 à 100 mg, ces comprimés offraient les avantages suivants, quel que soit le type de mangeoire :

a) lorsqu'ils tombent, les comprimés sont faciles à recueillir et à peser, et même imprégnés d'urine ils conservent leur forme et ils sont alors comptés. D'ailleurs, lorsque l'animal lâche un comprimé, il tombe généralement entier dans le plateau inférieur de la cage, ce qui facilite les mesures.

b) le pourcentage de comprimés perdus est faible, les animaux "amasseurs" étant d'ailleurs éliminés.

c) le faible poids du comprimé en facilite la consommation rapide par le rongeur.

d) de plus l'isolement des animaux est un facteur limitant le gâchis.

Nous avons surtout utilisé une mangeoire en porcelaine pour le Rat (photographie n°II). Cet appareil se présente sous la forme d'une pyramide tronquée ayant les dimensions suivantes :

Hauteur : 60 mm

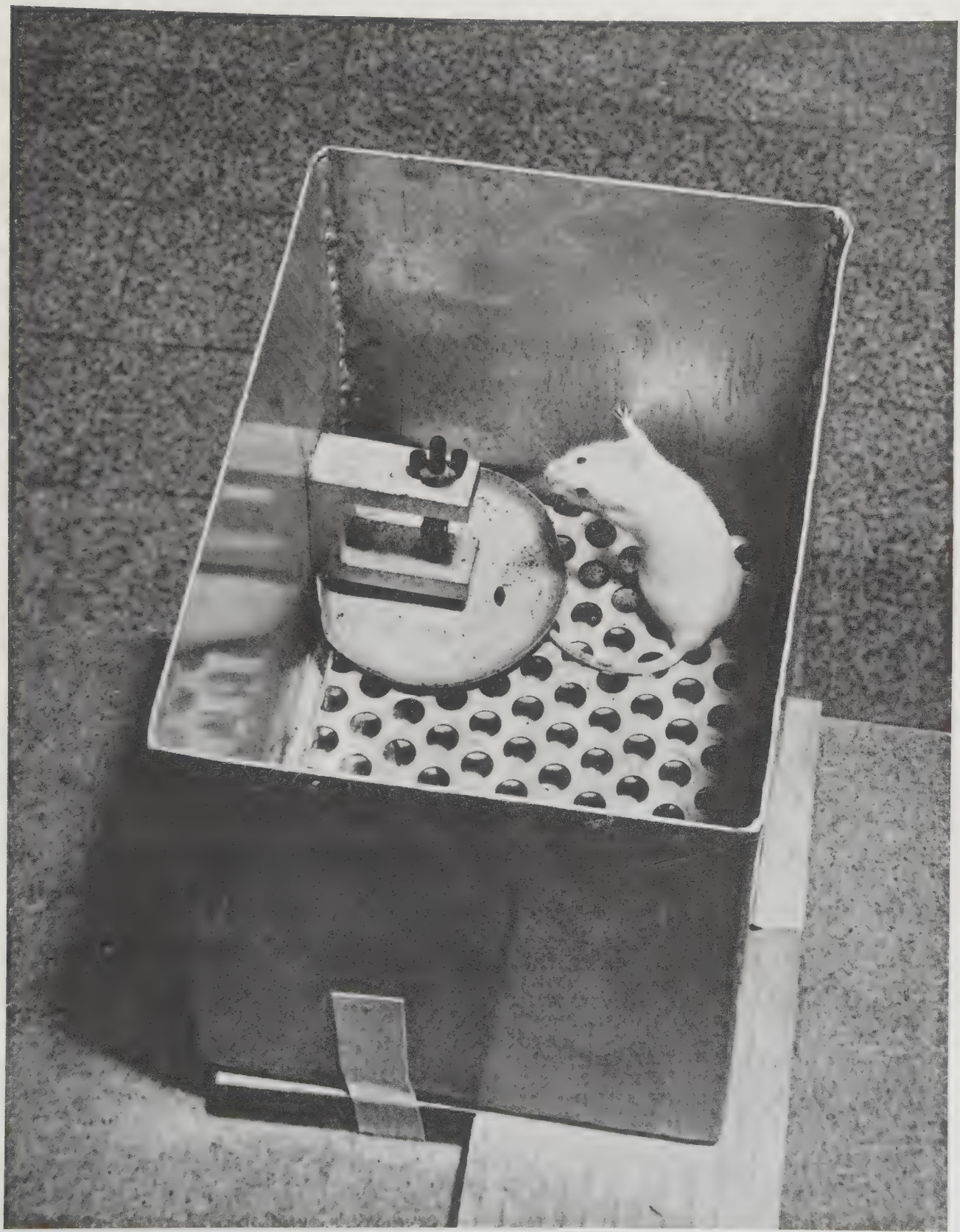
Diamètre de l'ouverture : 40 mm

Diamètre de base : 95 mm

La contenance du récipient est de 260 cm³ et on peut y mettre 177g de régime, soit 2000 comprimés environ.

Légende de la Photographie N° I

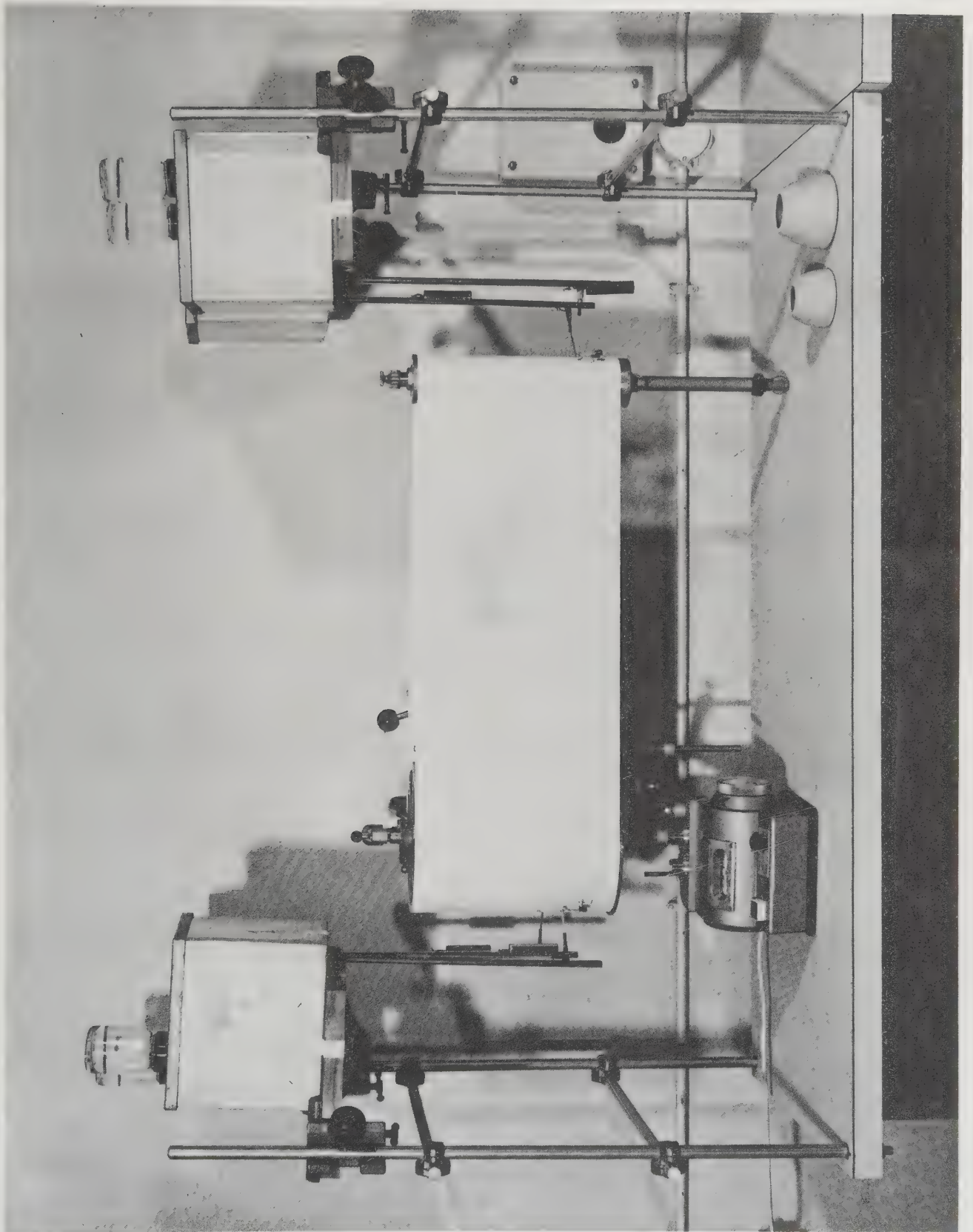
Appareil distributeur de nourriture
pour Rats et Souris



Légende de la Photographie N° 2

Ensemble distributeur de nourriture pour 4 Souris ou Rats

Dans la partie inférieure droite de la photographie se
trouvent deux modèles de mangeoire en porcelaine décrits p. 18.



Légende de la Figure I

Appareil distributeur de nourriture
pour Rats et Souris.

Coupe - Détails (p. 25)

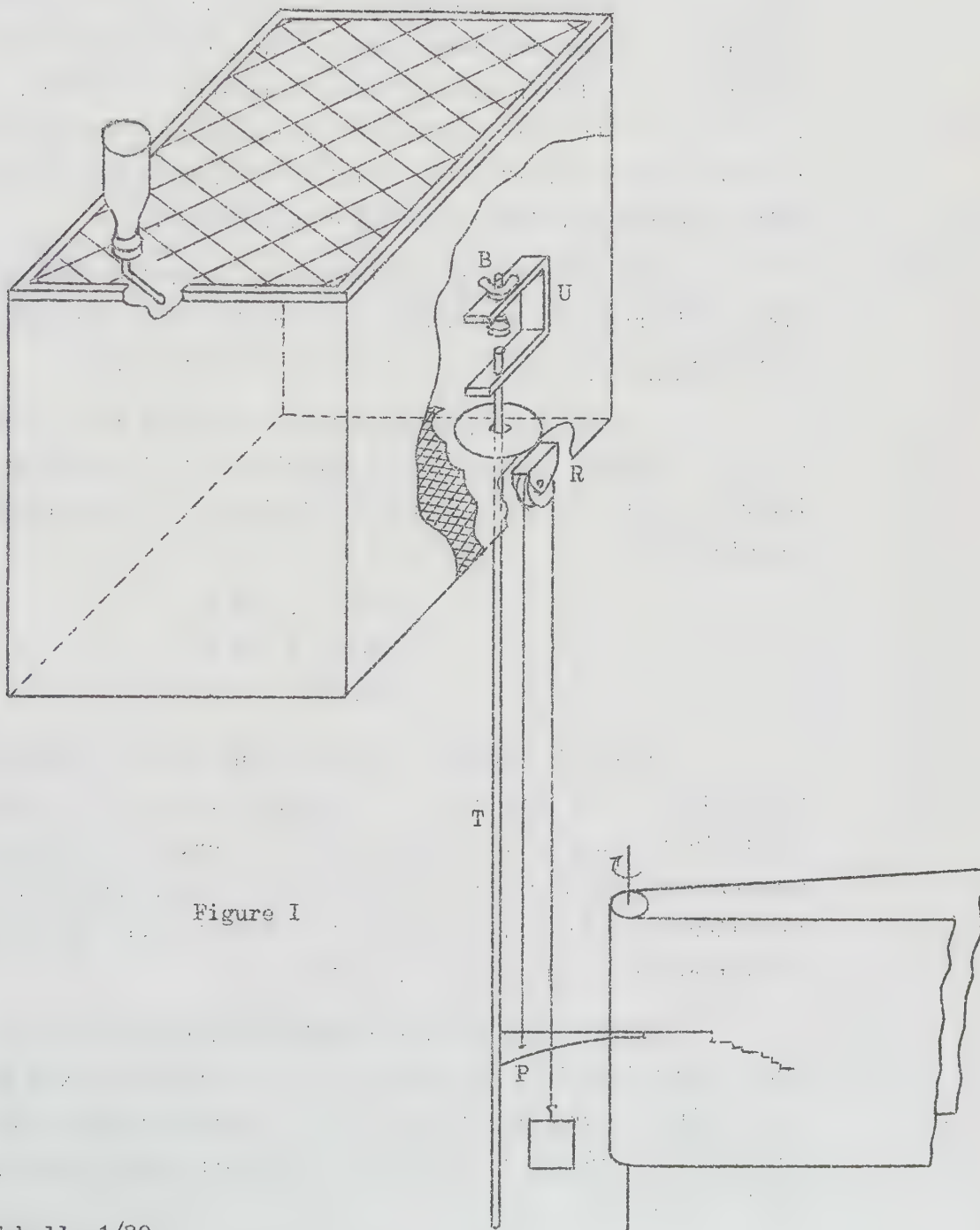


Figure I

En ce qui concerne la boisson, les biberons classiques (flacons de verre bagués, retournés munis d'une pipette) conviennent parfaitement.

Les mesures sont effectuées pour le régime par pesée ou comptage et pour la boisson par évaluation du volume à l'éprouvette.

L'examen de la littérature nous avait montré que le problème de la mesure précise de la consommation de nourriture chez l'animal n'était pas nouveau. Ces mangeoires comme celle de Spengler et Waser (20) limitaient le gaspillage à condition que le régime se présente en poudre. Des appareils ingénieux facilitèrent la mesure en la rendant automatique tels le distributeur de Larsson et Ström (42), celui de Anliker et Mayer (82) dérivé de la boîte à levier de Skinner et celui de Cardo (89).

Nous inspirant du premier de ces appareils, nous avons conçu et réalisé un distributeur de nourriture à enregistrement automatique utilisable pour le Rat et la Souris (voir figure I et photos I,II).

La cage individuelle construite en métal léger (AG3) et munie d'un couvercle grillagé dans sa partie supérieure et d'une grille dans sa partie inférieure permettant aux excréments de tomber dans le plateau sous-jacent. Ses dimensions sont les suivantes :

Hauteur.....: 18 cm

Largeur.....: 15 cm

Longueur.....: 20 cm

En ce qui concerne le distributeur lui-même il se compose d'un tube (T) de 40 cm de long rempli de comprimés ; ce tube est muni d'une rainure sur toute sa longueur laissant coulisser le bras d'un piston (P) destiné à pousser les comprimés vers le haut. Sur le bras du piston un trou permet de le relier au contrepoids au moyen d'un fil qui passe par une poulie (R) fixée, à l'intérieur, au plancher de la boîte.

Ce tube contenant les comprimés est placé dans un orifice ménagé dans le bras inférieur de la potence (U) se trouvant fixée sur une des parois de la boîte. Le bras supérieur de cette potence supporte une butée rendue élastique (B) grâce à un ressort, le tout étant maintenu en place par une vis moletée réglable.

On règle les positions respectives de la butée et du tube de façon à ce qu'un seul comprimé affleure à la partie supérieure. Lorsque l'animal prendra ce comprimé un autre comprimé viendra prendre sa place, du fait de la poussée du piston sur la colonne de comprimés et de la résistance élastique de la butée. Le bras du piston est muni d'une paille et d'un inscripteur frontal à encre dont le déplacement correspond à la hauteur du comprimé. (Figure II).

Pour le Chien, le problème était plus simple. La nourriture lui est présentée à heure fixe pendant un temps très court et de plus cet animal ne gâche pas. La mesure est également effectuée par pesée.

Légende de la Figure II

Reproduction de graphiques obtenus avec l'appareil décrit précédemment. Deux Souris ont reçu à une semaine d'intervalle, une injection de sérum physiologique puis 10 mg/kg de dl-amphétamine, 30 minutes avant la présentation de la nourriture.

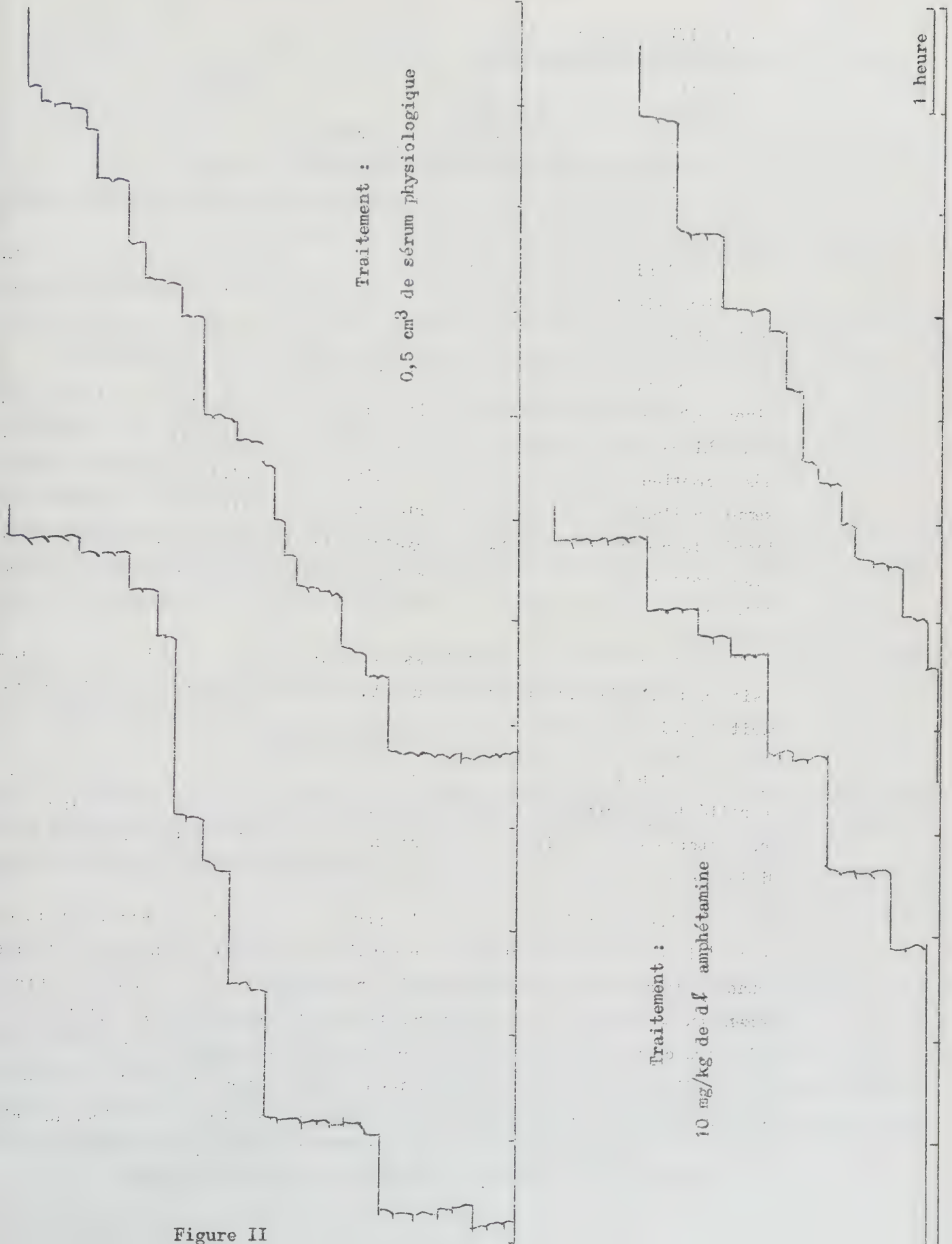


Figure II

II - CONDITIONS EXPERIMENTALES

1) Protocole des expériences

a) Mode de distribution de la nourriture

Un autre point important à déterminer dans les expériences était celui du mode de distribution de la nourriture.

L'animal doit-il disposer de ses aliments dans une simple mangeoire ou bien effectuer un travail pour se nourrir ? Il s'agit là, en fait, de savoir si un conditionnement alimentaire instrumental est souhaitable.

Un appareil relativement simple du type de la boîte à levier de Skinner (90) est très utilisé. L'animal appuie sur un levier qui déclenche le mécanisme de délivrance du pellet de nourriture. Des systèmes plus compliqués permettent de faire varier les conditions de distribution : imposer par exemple à l'animal de presser un certain nombre de fois sur la pédale pour obtenir le comprimé, ou coupler le système distributeur avec une grille électrisée permettant de créer des situations complexes de récompense et de punition (66).

Nous avons simplement laissé la nourriture et la boisson à la disposition de l'animal, désirant surtout étudier "la composante primitive de voracité" (faim) et non les phénomènes de motivation.

Il nous semble raisonnable de mesurer la faim de l'animal par la quantité de nourriture qu'il consomme. Les travaux de Siegel et Sterling (91) nous apportent un soutien à cet égard en dépit des limitations soulevées par Miller (86).

"Les techniques mesurant la quantité de nourriture donnent un index de la faim et ceci est parfait si on étudie la régulation pondérale et les échanges d'énergie, mais si on est intéressé par la faim en tant que comportement ou par les mécanismes de régulation, cette technique est limitée et doit être complétée par des techniques étudiant le comportement". Cet auteur propose d'étudier la consommation alimentaire au moyen d'une boîte à levier de Skinner, de mesurer la quantité de quinine nécessaire pour inhiber la prise de nourriture et de mesurer la quantité de boisson consommée.

Nous n'avons pas adopté ces techniques en raison des objections suivantes :

- La période de privation augmente la quantité de nourriture consommée par le Rat aussitôt après le jeûne jusqu'à un maximum de 30 heures. Il y a ensuite diminution alors que le rythme de manipulation du levier et que la quantité inhibitrice de quinine augmentent tous deux jusqu'au 4ème jour. Aucune explication n'a été fournie de ces faits.

- Des Rats hypothalamiques mangent plus et ont cependant moins d'appétit. La seule explication de ce fait paradoxal est celle de Morgane (66) qui montre expérimentalement que la réponse primaire de prise de nourriture et probablement les autres formes de comportements primitifs peuvent être anatomiquement et physiologiquement dissociés des motivations associées à chaque besoin.

- Le traitement des Rats par l'amphétamine augmente le rythme de manipulation du levier de Skinner (92,93,94) alors que la quantité de nourriture consommée diminue.

Ces considérations nous ont également incité à conserver le critère simple que nous avons choisi.

b) Age des animaux

La question se posait alors de savoir à quel moment de son existence l'animal se trouvait dans les meilleures conditions pour nos essais.

L'examen de la littérature montre que tous les auteurs s'adressent à des animaux adultes. Farner (95) a d'ailleurs montré récemment que les vieux rats sont plus sensibles à l'action anorexigène de l'amphétamine.

Kennedy (14) s'est particulièrement penché sur la question de l'âge des animaux utilisés pour des études de consommation alimentaire. Il a montré que les jeunes Rats sont moins sensibles aux lésions hypothalamiques et qu'il doit exister une contrainte extra-hypothalamique ressemblant d'ailleurs à celle observée chez le Rat adulte rendu obèse par des lésions hypothalamiques.

De plus, les Rats doivent être âgés de 200 jours et avoir dépassé la période de croissance pour que leur consommation alimentaire soit stable (14,88). Des vieux Rats normaux, et surtout ceux qui sont gras, présentent souvent les caractéristiques de Rats hyperplagiques.

Ainsi, en choisissant des Rats adultes pour nos expériences, nous nous plaçons dans des conditions favorables.

c) Nature et composition du régime

En ce qui concerne la nature et la composition du régime présenté aux animaux, les formules sont les suivantes :

1°) Aliments pour Souris (farine U.A.R)

Céréales 51 %
Issues..... 13 %
Tourteaux expellers 12 %
Farine d'origine animale 11 %
Autolysats, diastases, acides aminés 8 %
Composé minéral vitaminé 5 %

2°) Aliments pour Rats (farine U.A.R)

Céréales 51 %
Issues..... 27,5 %
Tourteaux expellers 9 %
Farine d'origine animale 8 %
Autolysats, diastases, acides aminés 8,5 %
Composé minéral vitaminé 3 %

Ces deux régimes de base, en poudre, sont transformés en comprimés de composition suivante :

Régime 75 %
Sucre glace 19 %
Gomme adragante 4 %
Stéarate de Magnésie 2 %

Les comprimés obtenus pèsent 80 - 100 milligrammes et contiennent 8 à 10 % d'eau.

3°) Aliments pour chiens

200 g de viande cuite
300 g de légumes cuits
500 g de riz

Chaque animal reçoit, en plus, mélangé à la pâtée, une cuillerée à soupe d'un composé minéral contenant des matières minérales : chlorure de sodium, calcium, phosphore et des vitamines : A, D2, B1 et B2.

2) Conditions de vie des animaux

La première question qui s'est posée est celle de créer un état suffisant de faim chez l'animal de façon constante et mesurable. Une revue des solutions apportées à ce problème se trouve dans l'article de Bare (83). L'animal est généralement soumis à des périodes de jeûne et cet auteur étudie systématiquement les conséquences d'un jeûne unique sur le rythme normal de consommation de nourriture chez le Rat. Des jeûnes de 2 à 24 heures n'influencent pas l'habitude qu'a l'animal de manger surtout la nuit, ceci limitant d'ailleurs l'augmentation compensatrice de consommation qui doit se produire après le jeûne.

De même Siegel et Stuckey (84) montrent que les rats mangent surtout la nuit et que d'autre part il existe une relation étroite entre la consommation de boisson et celle de nourriture.

Ces considérations nous ont amené à nous demander à quel moment de la journée et pendant combien de temps les animaux devaient être mis en expérience.

L'influence du temps de jeûne et du moment du repas furent étudiées par Bare & Cicala (85) qui concluent que le temps de privation influence surtout la grandeur du premier repas et qu'à partir de 18 heures de jeûne la courbe est une asymptote et la quantité consommée n'est plus alors proportionnelle au temps de jeûne. De nombreux auteurs ont adopté le "rhythm feeding" pour

étudier le comportement des animaux affamés. Kaplan (88) préconise des conditions rigoureuses où les Rats ne mangent qu'une heure par jour, ces animaux perdent du poids pendant la période d'adaptation puis leur croissance reprend normalement mais à 80 % du poids de témoins mangeant ad libitum.

Smith et Dufy (87) ont étudié minutieusement les variables influençant la situation de Rats habitués à manger deux heures par jour.

Epstein (79) a choisi un protocole opératoire comportant 18 heures de jeûne.

En définitive, pour le Rat et la Souris nos conditions expérimentales sont proches de celles de ce dernier auteur.

Nous avons mis en oeuvre plusieurs types d'expériences :

a) Chez le Chien

Pour cet animal, nous nous sommes inspiré des techniques d'Anderson et Larsson (34) et de Sangster et Grossman (35). La nourriture est présentée au Chien pendant 15 minutes à heure fixe (11 h. du matin).

Les jours d'expériences le temps d'observation est porté à 180 minutes. L'eau est laissée perpétuellement à la disposition de l'animal et n'est pas ici mesurée. Les Chiens qui sont toujours isolés peuvent être soumis à ces conditions expérimentales pendant des mois.

b) Jeûne régulier de 17 heures chez le Rat

Pour des raisons pratiques et pour celles exposées précédemment, chez le Rat et chez la Souris, nous avons choisi un temps d'expérience de 7 heures diurnes (9 h. à 16 h.) période également préconisée par Spengler et Waser (20).

Au cours de ce laps de temps les mesures de consommation de nourriture et de boisson sont effectuées à 2 h., 5 h. et 7 h. après la présentation des mangeoires ; le reste du temps l'animal n'a que de l'eau à sa disposition.

Les animaux sont maintenus à ce rythme successif de jeûne et de périodes de repas pendant des mois.

Les produits à étudier ne sont administrés qu'une fois par semaine.

c) Jeûne intermittent de 27 heures chez le Rat

Des séries de 5 Rats subissent un jeûne de 27 heures deux fois par semaine. A la fin de chaque période de jeûne on met à la disposition des animaux 200 grammes de régime et on mesure la quantité restante après 2, 6 et 24 heures. Aucune restriction aqueuse n'est imposée aux Rats.

Après une période d'adaptation de 4 semaines les produits sont administrés par voie intrapéritonéale, 30 minutes avant la présentation des aliments. Ainsi chaque semaine une injection témoin de sérum physiologique et une injection de corps à étudier peuvent être effectués.

d) Conditions alimentaires normales chez le Rat

Des Rats adultes sont isolés et, après une période de 48 heures, on effectue chaque jour les mesures de 24 heures de consommation de régime, et de boisson.

Les poids des animaux sont notés deux fois par semaine pendant toute la durée de l'expérience. La période de prétraitement est de 8 jours. On commence alors l'administration par voie buccale des corps à étudier, chaque jour à 16 heures (cette heure est préférable en raison de l'activité alimentaire nocturne des Rats).

Des séries de 10 Rats mâles sont mises en oeuvre. A la fin du traitement de 10 jours, on sacrifie les Rats et on dissèque alors le panicule adipeux épидидymal, lequel est pesé immédiatement. Cette graisse épидидymale peut être considérée comme un indice des réserves lipidiques chez le Rat et la Souris. Le poids de cette graisse chez les animaux obèses est considérablement supérieur à la normale (158).

Les paramètres mesurés dans ces expériences sont :

- le poids de régime et d'eau consommés par jour
- le poids corporel
- le poids de la graisse épидидymale.

B - METHODES PHARMACODYNAMIQUES GENERALES

I - TOXICITE AIGUE

La toxicité aiguë des corps étudiés est déterminée par la voie intrapéritonéale chez des Souris blanches mâles, de race Swiss ou NMRI, pesant de 18 à 22 grammes. Les expériences sont effectuées à la température de $24^{\circ} \pm 1^{\circ}$ dans des cages transparentes de $17 \times 12 \times 12$ cm. Les animaux sont isolés ou groupés par 10. On détermine le nombre de morts après 24 heures et la dose létale 50 est calculée par la méthode graphique de Lichtfield et Wilcoxon (111).

II - ACTIVITE MOTRICE SPONTANEE

1) Souris

a) Cage tremblante

On mesure l'activité globale de la souris en cage individuelle (activographe). Cet appareil comprend :

- Un ensemble mécanique constitué par une potence sur socle, supportant un bras entièrement équilibré grâce à ses pivots à billes et son contrepoids et une cage en plexiglass contrebalancée par un ressort, cette dernière restant toujours horizontale.

- Un ensemble électronique composé :

- 1) d'une cellule photoélectrique dont l'action est commandée par le déplacement vertical devant le pinceau lumineux d'une plaquette comportant des stries horizontales alternativement opaques et transparentes (permettant de détecter un mouvement de très faible amplitude).

- 2) d'un coffret comprenant un thyatron et un compteur d'impulsions. Les impulsions du compteur peuvent être transmises à un intégrateur électromagnétique offrant l'avantage de visualiser les résultats.

Les Souris sont habituées pendant une heure à la cage où elles disposent d'aliments et d'eau.

On utilise 10 Souris par dose de produit administré par voie intrapéritonéale. Les comptages sont effectués de 15 en 15 minutes pendant les deux heures qui suivent le traitement.

b) Cage à faisceaux lumineux croisés

Cinq Souris sont placées dans une cage transparente traversée par deux faisceaux lumineux. Chaque fois qu'une Souris interrompt l'un des faisceaux, un compteur électronique est actionné. On relève les chiffres enregistrés à la 15ème minute, puis de 30 en 30 minutes pendant 2 h.30. Les Souris sont traitées juste avant leur introduction dans la cage. Le lot témoins reçoit du sérum physiologique.

2) Rats

L'activité globale du Rat est mesurée en cage individuelle du type Richter (112).

Cette cage triangulaire est montée sur trois pieds reposant sur des tambours de Marey. Les mouvements du Rat sont transmis pneumatiquement à un capteur de pression et enregistrés à l'oscillographe à plume.

Le graphique obtenu permet de compter les mouvements et d'apprécier leur amplitude.

Pour cette étude, on a utilisé 5 Rats par dose de produit administré par voie sous-cutanée. On a recherché la dose-seuil susceptible d'entraîner une excitation donnant une amplitude minimum de 4 cm sur le tracé.

Tous ces essais sont réalisés dans une pièce calme, isolée, sombre et à la température constante de 24°.

III - COORDINATION MOTRICE

L'influence des produits étudiés sur la coordination motrice des animaux a été déterminée par la technique du Rota Rod (113).

Des Souris sont entraînées à se maintenir en équilibre sur une barre de bois tournant à 5 tours/minute. En l'absence de tout traitement les

animaux se maintiennent indéfiniment sur la barre.

Des séries de six Souris entraînées par dose de produit sont déposées pendant trois minutes sur la barre tournante, 10, 20 et 60 minutes après le traitement. On note le nombre d'animaux incapables de se maintenir en équilibre pendant 3 minutes.

IV - EFFET ANALEPTIQUE

On mesure ici l'antagonisme que présentent les stimulants centraux vis-à-vis de la dépression réserpinique (114).

Des séries de 10 Souris reçoivent 4 mg/kg d'ascorbate de réserpine par voie intrapéritonéale, 18 heures avant l'expérience.

Dans ces conditions, tous les animaux sont déprimés et présentent le ptosis caractéristique.

Les corps à étudier sont alors injectés par voie I.P. et on note, 60 minutes après, le degré de réveil, apprécié selon l'échelle suivante :

oeil fermé.....: 0

intermédiaire.....: 1

oeil ouvert.....: 2

Ainsi le score est de 0 si toutes les Souris sont déprimées et de 20 si elles sont toutes éveillées.

V - REFLEXE CONDITIONNÉ DE FUITE

Le conditionnement d'évitement au son a été réalisé d'après les techniques de Winter et Flataker (115) et de Cardo (89).

Des groupes de 10 Rats mâles pesant 250 grs en moyenne sont dressés à grimper sur une perche de bois, suspendue au-dessus d'un plancher en forme de grille pouvant être électrisé. Le modèle de la cage est inspiré de celui de Cook et Weidley (116).

L'organisation du programme de conditionnement est la suivante : une sonnerie électrique retentit pendant 4 secondes, puis 1 seconde après, on

envoie, pendant 5 secondes, un courant de 40 volts sur le plancher de la cage.

Les animaux sont soumis directement à cette séquence de stimulations 10 fois de suite avec des intervalles d'une minute entre chaque épreuve. Il faut ensuite attendre une heure avant de recommencer une série de stimulations. Au bout de quelques jours (4-5) les Rats subissant plusieurs épreuves chaque matin sont dressés et sautent sur la perche dès l'émission du son 9 ou 10 fois sur 10.

Le jour de l'expérimentation les Rats sont testés préalablement et, si les performances observées sont bonnes, on administre le produit à étudier par la voie sous-cutanée ou la voie buccale. Des nouvelles mesures sont alors effectuées 30, 60, 90 et 120 minutes après.

Pour l'étude du temps d'apprentissage, on entreprend trois sessions en l'espace d'un jour. Chaque session comprend trois séquences de 10 stimulations, espacées de 20 minutes. Le corps à étudier et le sérum physiologique suivant le cas sont administrés au début de la session.

VI - EFFET MYDRIATIQUE

Cette action fut étudiée chez la Souris par la méthode de Pulewska (117). On a mesuré les variations du diamètre pupillaire au moyen d'un microscope binoculaire stéréoscopique (grossissement x 25) sur des groupes de 6 Souris.

Pour chaque produit étudié, le diamètre pupillaire a été mesuré 30 et 60 minutes après l'injection intrapéritonéale.

Les calculs sont faits en pourcentage de variation par rapport au diamètre initial et exprimés sur des courbes en fonction des logarithmes des doses.

VII - PRESSIION ARTERIELLE

Les variations tensionnelles provoquées par l'injection intraveineuse des substances ont été mesurées chez le Rat à moëlle détruite, préparé selon la technique de Shipley et Tilden (118).

Après cette destruction des voies nerveuses, une carotide est disséquée puis reliée à un manomètre à mercure par l'intermédiaire d'un cathéter de vinyle.

Les injections sont pratiquées dans la veine fémorale. Cinq Rats au moins sont utilisés par produit.

On recherche la dose du corps étudié susceptible de provoquer une hypertension équivalente à celle entraînée par l'amphétamine.

Les chiffres donnés en millimètres représentent la moyenne de 5 résultats par dose.

VIII - SECRETION GASTRIQUE

La mesure de l'acidité de la sécrétion gastrique s'effectue "in vivo" en continu chez des Rats de 200 grs anesthésiés à l'éthyluréthane par la technique de Ghosh et Shild (119).

L'animal est maintenu sur une table chauffante et sa température rectale est stabilisée à 30° environ.

Des canules en tube plastique sont disposées dans la trachée et l'oesophage. Après incision de l'abdomen, on extérise l'estomac, on coupe le duodénum et on introduit un tube de polythène dans le pylore. On ligature en respectant l'innervation et l'irrigation sanguine.

Après lavage de l'estomac avec du liquide de Tyrode chaud (37°) on perfuse à pression constante une solution de NaOH N/4000. Le tube de sortie est connecté avec un récipient à écoulement continu dans lequel se trouve l'électrode de verre du pH mètre.

Toutes les injections intra-veineuses s'effectuent par voie fémorale. Les résultats sont exprimés en variations d'unité de pH et l'étalonnage de l'animal est réalisé par injection de 1 mg/kg d'histamine.

IX - DIURESE (120)

L'urine des Rats, groupés par trois, est recueillie dans des cages dites à métabolisme, du type décrit par Farris et Griffith (125).

Des Rats mâles de 200 grs environ sont mis au jeûne total pendant 17 heures et reçoivent avant 25 cc/kg d'eau distillée par tubage gastrique. L'urine se trouvant dans la vessie a été préalablement évacuée par pression abdominale.

Au moment de l'expérience les animaux témoins (2 groupes de 3) reçoivent 25 cc/kg per os de sérum physiologique, les animaux traités (3 groupes de 3) reçoivent ce même volume mais contenant en solution le produit à étudier. Les animaux sont immédiatement déposés dans les cages et on recueille l'urine sous paraffine durant 5 heures, mesurant le volume émis toutes les heures.

A la fin de l'expérience on s'assure que la vessie est vide, sinon on l'évacue par pression abdominale et on recueille son contenu.

On dose dans les échantillons ainsi obtenus le sodium et le potassium par photométrie de flamme.

Les résultats sont exprimés en grammes par litre d'ions.

X - TEMPERATURE CORPORELLE

La température rectale des Rats et des Lapins est mesurée à l'aide d'une sonde thermoélectrique.

Le nombre d'animaux mâles mis en oeuvre par dose de produit étudié est de 6 pour le Rat et de 4 pour le Lapin.

La voie sous-cutanée est la voie d'administration choisie.

Les mesures sont effectuées après 30 minutes, puis d'heure en heure pendant trois heures.

XI - GLYCEMIE

Le taux glycémique est déterminé sur le sang artériel et veineux de séries de 10 Rats mâles adultes (180-220 grs) mis à jeûn depuis 17 heures.

Le prélèvement est effectué 30 minutes après administration intrapéritonéale du produit à étudier.

Le dosage du glucose est effectué à l'aide de l'auto-analyseur Technicon.

XII - MONO-AMINE-OXYDASE "IN VITRO"

L'influence des corps sur l'enzyme mono-amine-oxydase hépatique est étudiée "in vitro" avec l'appareil de Warburg.

Le substrat est la tyramine, le temps d'incubation une heure, le pH 7,4, la température 37°C.

La dose qui inhibe la destruction de la tyramine de 50 % est exprimée en molécule par litre.

XIII - FIBRE LISSE "IN VITRO"

Un bain-marie à organe isolé est équipé d'une cuve de 5 cm³ comportant à sa base une plaque de verre fritté pour l'oxygénation du milieu selon Savini E.C. (121).

L'organe est relié à un levier isotonique muni d'un inscripteur frontal : la température du bain est de 37°, le volume maximum injecté dans la cuve de 0,25 cm³. Le liquide nutritif utilisé est toujours celui de Tyrode sauf pour le duodénum de Lapin où il s'agit de liquide de Ringer.

On recherche l'antagonisme que peuvent présenter les corps étudiés vis-à-vis des contracturants suivants :

- Acétylcholine
- Histamine sur l'iléon de cobaye
- Sérotonine sur l'utérus de rat
- Chlorure de baryum sur le duodénum de rat.

Les antagonistes types choisis ont été :

- le neo-antergan
- la L S D 25
- l'atropine
- la papavérine.

On évalue l'antagonisme selon la technique de Schild M.O. (122) où l'on recherche le même effet contracturant en présence d'un antagoniste utilisant des doses d'agoniste deux fois supérieures (pa^2) ou 10 fois supérieures (pa^{10}). Le pa^2 à un temps donné étant défini selon Gaddum (123) comme le logarithme négatif de la concentration molaire du corps étudié.

En ce qui concerne l'antagonisme manifesté à l'égard du spasme barytique, on détermine une courbe de pourcentage d'inhibition en fonction de la dose de produit préventivement introduite dans le bain. On recherche alors la dose inhibitrice 50 %.

Vis-à-vis du duodénum de Lapin (dans une cuve de 20 cm³) on a envisagé seulement l'action des corps pendant 2 minutes sur le tonus normal, l'échelle de comparaison étant établie avec l'adrénaline.

XIV - FIBRE LISSE "IN VIVO"

La méthode choisie est celle du repas au charbon selon Green (124).

Des Rats de 100-120 grs reçoivent de la nourriture liquide (hydrolysate de protéine glucosé) pendant 48 heures et jusqu'à une heure avant l'expérience.

Les produits étudiés sont administrés par voie sous-cutanée 15 minutes avant tubage, avec le repas au charbon (farine + eau + charbon animal). Les Rats sont sacrifiés 10 minutes après et la longueur d'intestin traversée par le charbon, mesurée par rapport à la longueur totale.

Les expériences sont effectuées sur des séries de 10 animaux.

XV - CALCULS STATISTIQUES

Formules appliquées pour le calcul des valeurs :

Déviati on standard
$$S = \sqrt{\frac{\sum (\bar{x} - x)^2}{N - 1}}$$

Erreur standard
$$ES = \frac{S}{\sqrt{N}}$$

Test t de Student
$$t = \frac{\bar{x} - \bar{x}'}{\sqrt{S^2_{\bar{x}} + S^2_{\bar{x}'}}} \quad \text{avec} \quad S^2_{\bar{x}} = \frac{S^2}{N} \quad S^2_{\bar{x}'} = \frac{S'^2}{N'}$$

Chapitre III

R E S U L T A T S

§ I - LES PROPRIÉTÉS ANOREXIGÈNES DES MÉDICAMENTS

Le premier objectif que nous avons poursuivi est la mesure chez trois espèces animales des variations de la prise de nourriture sous l'influence de médicaments utilisés en thérapeutique comme adjuvants du traitement de l'obésité. Les médicaments anorexigènes que nous avons étudiés sont d'introduction plus ou moins récente en France et nous avons limité notre choix aux plus importants.

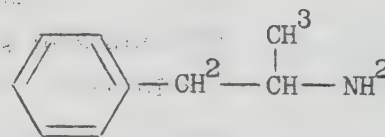
1) Structure chimique des sept médicaments anorexigènes étudiés.

Ces produits sont chimiquement apparentés aux groupes des phenyl-ethyl amines.

Amphétamines

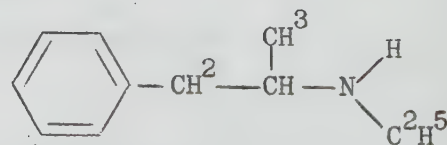
forme dl Benzédrine

forme d Dexedrine



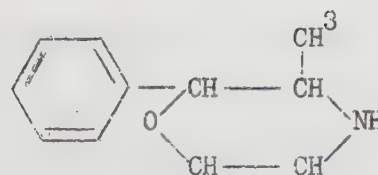
N-ethyl amphétamine

Adiparthrol



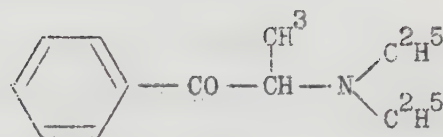
Phenmetrazine dl

Preludine.



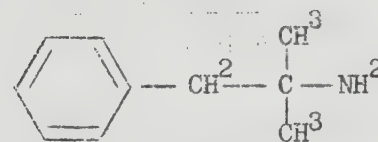
Diethylpropion

Regenon. Derfon.



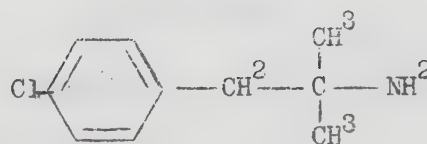
Phentermine

Wilpo. Ionamin.



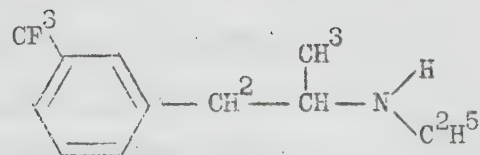
Chlorphentermine

Lucofène. Avicol.



Phenfluoramine dl

Ponderal.



2) Mesure de propriétés anorexigènes chez le Rat

Ainsi que nous l'avons exposé au chapitre Méthodes, cet animal a été soumis, pour cette étude, à deux protocoles opératoires différents.

A - Expériences où le Rat ne dispose de la nourriture que le jour pendant 7 heures. Jeûne journalier de 17 heures.

Nous avons en premier lieu effectué l'étude critique des conditions expérimentales, car il semble normal qu'un tel changement des habitudes alimentaires du Rat entraîne des variations de la prise de nourriture et de boisson ainsi que de l'équilibre pondéral.

Nous avons donc étudié dans quelles conditions et en combien de temps l'animal s'adapte à ces conditions de vie
période d'adaptation

Nous avons recherché ensuite quelles étaient les variations individuelles et les variations de groupe, de même que celles imputables au sexe, à la race, au poids (donc à l'âge) et à la saison.

L'animal se trouvant à ce moment dans des conditions stables déterminées, nous avons mesuré l'influence de l'amphétamine sur la prise de nourriture et de boisson.

L'activité anorexigène de l'amphétamine démontrée, nous avons recherché alors l'action des autres corps et envisagé divers modes d'expression des résultats.

a) Période d'adaptation des animaux

Le conditionnement alimentaire du Rat par la méthode utilisée par Epstein (79) et par Spengler et Waser (20) est sévère, car le Rat mange ordinairement la nuit (83,84) et dans ces conditions, il ne peut le faire que pendant 7 heures diurnes.

Nous avons adopté cette méthode et nous avons observé que le Rat s'adapte vite aux conditions expérimentales.

Le premier jour d'expérience le Rat absorbe beaucoup moins de nourriture solide qu'habituellement, la consommation d'eau restant inférieure à

la normale en dépit du fait qu'elle n'est pas rationnée. Toutefois, dès le second jour la consommation d'eau se rétablit. A partir du 4ème jour la prise de nourriture se stabilise à un niveau inférieur à celui de départ et ce n'est qu'après 11 jours que la quantité consommée revient sensiblement à la normale.

Parallèlement à ces variations de consommation le poids varie dans le sens de la diminution jusqu'au 5ème jour, puis se stabilise et remonte ensuite plus lentement que chez les témoins.

Les courbes de la figure III rendent compte de ces faits. Cette expérience a été réalisée sur deux groupes de 10 Rats Long Evans mâles, l'un des groupes demeurant dans les conditions normales, l'autre étant soumis à un jeûne journalier de 17 heures. Après un mois, nous avons rétabli les conditions normales (nourriture ad libitum) la courbe de poids remonte alors brutalement (partie pleine de la courbe 2), puis redescend si l'on impose alors à nouveau un jeûne partiel pour remonter lors du rétablissement des conditions normales. Ces variations de poids sont visibles dans la partie encadrée de la figure III.

Les mécanismes régulateurs du comportement alimentaire sont donc très puissants puisqu'ils peuvent contrebalancer rapidement des changements importants des conditions de vie de l'animal.

b) Variations individuelles journalières

Dès la fin de la période d'adaptation la prise de nourriture et d'eau est très constante. Le tableau I témoigne de cette régularité et montre les chiffres obtenus sur 10 rats en trois semaines d'expérience (18 résultats).

c) Variations de groupe

Les lots d'animaux choisis sont toujours homogènes au point de vue poids, race et sexe. Aux tableaux II et III figurent les chiffres obtenus au cours de toutes nos expériences. La mesure de 5 heures n'a été faite que pour les premières expériences, nous nous sommes contenté ensuite de mesurer la quantité consommée après 2 heures et après 7 heures. Dans tous les cas l'eau est laissée à la disposition de l'animal, même pendant la période de jeûne,

Légende du Tableau I

Chiffres de consommation de nourriture de 10 Rats
Wistars observés pendant 3 semaines (3 mesures/jour)

S = déviation standard

ES = erreur standard.

Légende du Tableau II

Chiffres de consommation de nourriture de deux séries
de Rats observés pendant deux mois. (3 mesures/jour)

TABLEAU I

Nos	Consommation 2 h.			Consommation 2 h à 5 h.			Consommation 5 h à 7 h.			Consommation totale en 7 h.		
	Moyenne en gr.	S	ES	Moyenne en gr.	S	ES	Moyenne en gr.	S	ES	Moyenne en gr.	S	ES
1	6,13	1,9	0,46	3,82	1,8	0,43	4,00	1,4	0,33	14,13	1,9	0,46
2	6,45	1,1	0,28	4,80	1,3	0,32	5,08	2	0,50	17,72	2	0,50
3	8,96	1,6	0,40	3,65	1,3	0,30	3,83	2	0,50	16,45	2	0,50
4	8,74	1	0,24	3,33	1,3	0,30	3,32	1,6	0,40	14,87	2,4	0,60
5	7,63	1,7	0,42	2,78	1,3	0,32	2,95	1,7	0,40	13,33	3	0,74
6	8,81	1,2	0,30	3,41	1,5	0,36	2,97	1,4	0,35	15,36	2	0,50
7	8,08	1,4	0,33	3,20	1,3	0,30	3,40	1,6	0,40	14,75	1,5	0,36
8	6,42	2,2	0,53	2,70	1,4	0,33	4,75	1,7	0,40	15,06	1,9	0,45
9	7,95	2	0,47	1,92	1,3	0,32	2,22	3,2	0,70	12,98	3,3	0,80
10	7,26	1,6	0,40	3,55	1,3	0,30	2,65	2	0,50	13,46	2,4	0,60

TABLEAU II

Date	Nb. ani- maux	Race sexe	Poids moyen	2 h.			2 à 5 h.			5 à 7 h.			Total		
				gr.	S	ES	gr.	S	ES	gr.	S	ES	gr.	S	ES
1/60	10	W ♂	207,6	7,7	1,08	0,36	3,30	0,25	0,10	3,6	0,30	0,10	16,20	1,95	0,60
9/60	15	L.E ♀	251,3	6,95	0,80	0,22	3,5	0,40	0,10	3	0,40	0,10	14,09	1,46	0,40

Légende du Tableau III

Chiffres de consommation de nourriture de 8 séries de Rats (2 mesures/jour). Le nombre de mesures effectuées varie, selon les expériences, de 25 à 40.

Races de Rats : L.E. = Long-Evans N. Y.
 S.D = Sprague Dawley
 W = Wistar.

TABLEAU III

Date	Nb. ani- maux	Race sexe	Poids	Régime Consommation 2 h.		Régime Consommation totale 7 h.		Boisson Consommation totale 7 h.	
				Moy.gr.	ES	Moy.gr.	ES	Moy.cm ³	ES
11/60	15	L.E ♂	317,1	9,98	0,63	18,9	0,70	22,1	1,4
11/60	10	L.E ♀	208,8	7,98	0,27	14,4	0,24	18,4	1,1
3/60	10	L.E ♂	284,4	9,40	0,58	16,41	0,76		
7/60	15	S.D ♂	299,6	10,24	0,40	18,03	0,57		
2/61	20	W ♂	285,8	9,44	0,30	18,25	0,65		
3/61	15	W ♂	343,2	10,93	0,33	17,55	0,39		
9/61	20	L.E ♂	347,6	12,52	0,38	20,45	0,54		
1/62	25	L.E ♂	318,6	10,80	0,38	18,62	0,47		

Légende de la Figure III

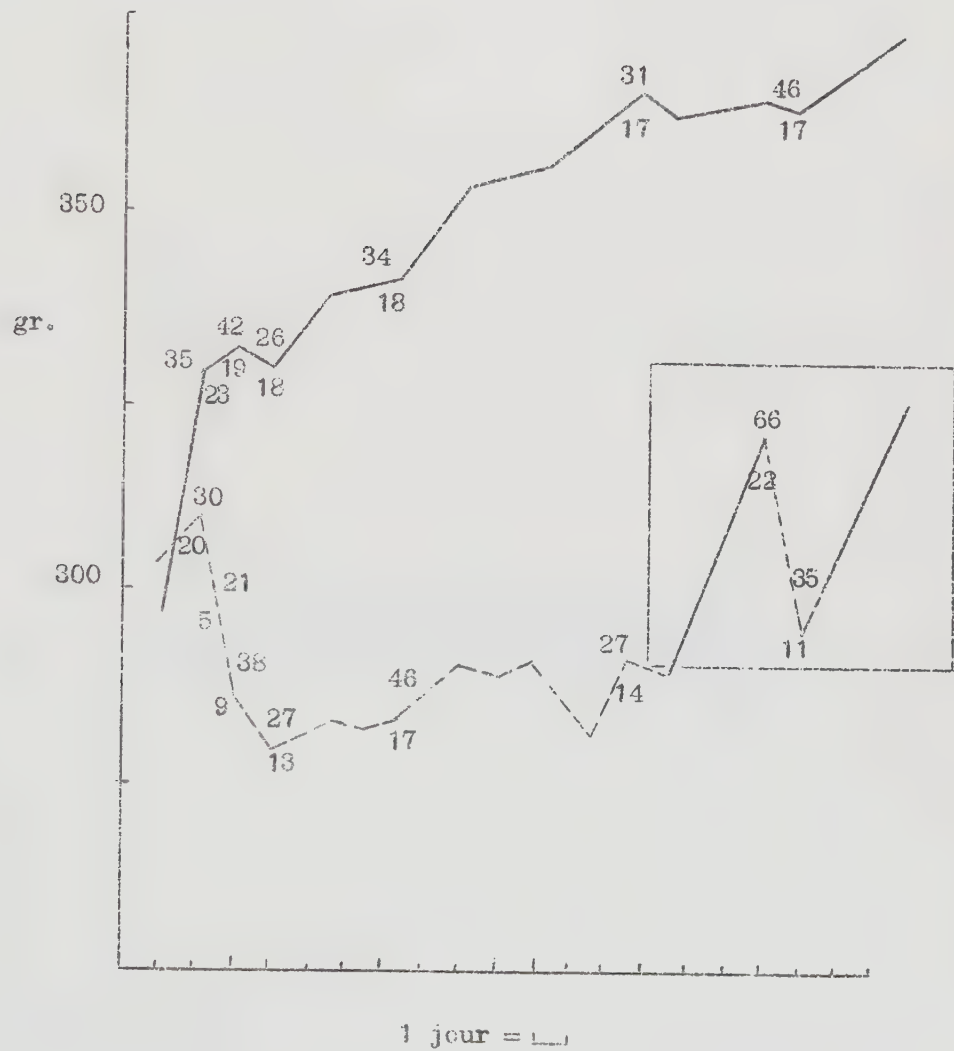
Etude des variations de poids des Rats au cours de l'adaptation au jeûne régulier de 17 heures.

Les chiffres se trouvant au-dessous des courbes représentent le poids moyen de nourriture consommée en grammes pour 24 heures.

Les chiffres se trouvant au-dessus des courbes représentent le volume moyen d'eau consommée en cm^3 pour 24 heures.

Figure III

Etude du poids du Rat
pendant l'adaptation au jeûne.



— Conditions normales

- - - - Jeûne journalier de 17 heures

Légende du Tableau V

Variations de consommation de nourriture
en fonction de la race et du sexe des Rats
ainsi que de la saison des expériences.

* Tous les animaux utilisés au cours de ce
travail proviennent de l'élevage de Mon-
sieur MASSON agréé par le Centre d'Elevage
d'animaux de laboratoire de Gyf-sur-Yvette.

néanmoins dans deux expériences (11/1960) on a mesuré le volume de boisson absorbé au cours de la période d'expérience de 7 heures.

Dans la plupart des expériences, 50 % des besoins sont couverts dans les deux heures suivant la présentation de la mangeoire, Bare et Cicala (85) avaient observé des faits de cet ordre au cours d'expériences de jeûne, où la dimension du premier repas pris par le Rat était influencée par le temps de jeûne.

d) Variations imputables à la race, au sexe ou à la saison

Dans le tableau suivant (V), nous avons rapporté les chiffres obtenus à 100 gr. d'animal.

TABEAU V

Date de l'expérience	Race *	Sexe	Poids	Gr. Nourriture/ 100 gr. de Rat 7 h.	Cm ³ d'eau/ 100 gr. de Rat
1/1960	Wistar	♂	207	7,8	
2/1961	"	♂	286	6,4	
3/1961	"	♂	343	5,1	
9/1960	Long-Evans	♀	251	5,7	
11/1960	"	♀	209	6,9	8,8
11/1960	Long-Evans	♂	317	5,9	7
3/1960	"	♂	285	5,8	
9/1961	"	♂	347	5,9	
1/1962	"	♂	319	5,9	
7/1960	Sprague Dawley	♂	300	6	

Ces chiffres montrent que la race influence peu la quantité de régime consommé (Wistar ♂ et Long-Evans ♂ de 340 g. par exemple).

Légende du Tableau VI

Chiffres d'inhibition de la prise de nourriture
obtenus dans l'expérience suivante (Figure IV).

La saison n'influence pas la quantité consommée (4 expériences Long Evans ♂) le sexe non plus (Long (Long Evans ♀ de 251 g. et ♂ de 285 g).

Par contre, il semble que le poids soit important et par conséquent l'âge du Rat. En effet les Rats de 200 gr. ont besoin de 7 gr. de nourriture pour 100 gr. de poids corporel alors que les Rats de 300 gr. ne réclament que 6 gr. pour 100 gr. de poids corporel. En ce qui concerne la consommation d'eau il apparaît que dans les deux expériences où elle a été mesurée une certaine ^{existe} corrélation/entre la quantité de régime consommée et le volume d'eau absorbée. Cette interaction entre ces deux facteurs a déjà été signalée par Bolles (126) chez le Rat.

d) Influence de la dl amphétamine sur la consommation de nourriture et d'eau chez le Rat.

L'administration intrapéritonéale d'amphétamine, 30 minutes avant la présentation de la nourriture, inhibe la consommation proportionnellement à la dose administrée. Les chiffres du tableau VI et de la figure IV représentent les moyennes de séries de quatre Rats.

Nous avons recherché la dose diminuant de 50 % la prise de nourriture de 2 h. et la dose inhibant cette prise totalement pendant 2 heures chez 50 % des animaux. Dans ce dernier cas la dose nécessaire pour obtenir l'effet recherché n'est pas plus élevée pour l'amphétamine, ce n'est pas le cas, nous le verrons plus loin, pour les autres médicaments étudiés. En ce qui concerne la prise boisson, elle est totalement inhibée chez les animaux traités pendant les heures où ils ne mangent pas.

Le tableau VI fournit un exemple :

TABEAU VI

Dose d'amphétamine dl administrée en mg/kg voie I.P.	Pourcentage d'inhibition de la prise de nourriture en 2 heures	Nombre d'animaux n'ayant pas mangé en 2 heures
2,8	5,8 %	0
3,9	29,9	1
5,5	86,8	3
7,7	100	4

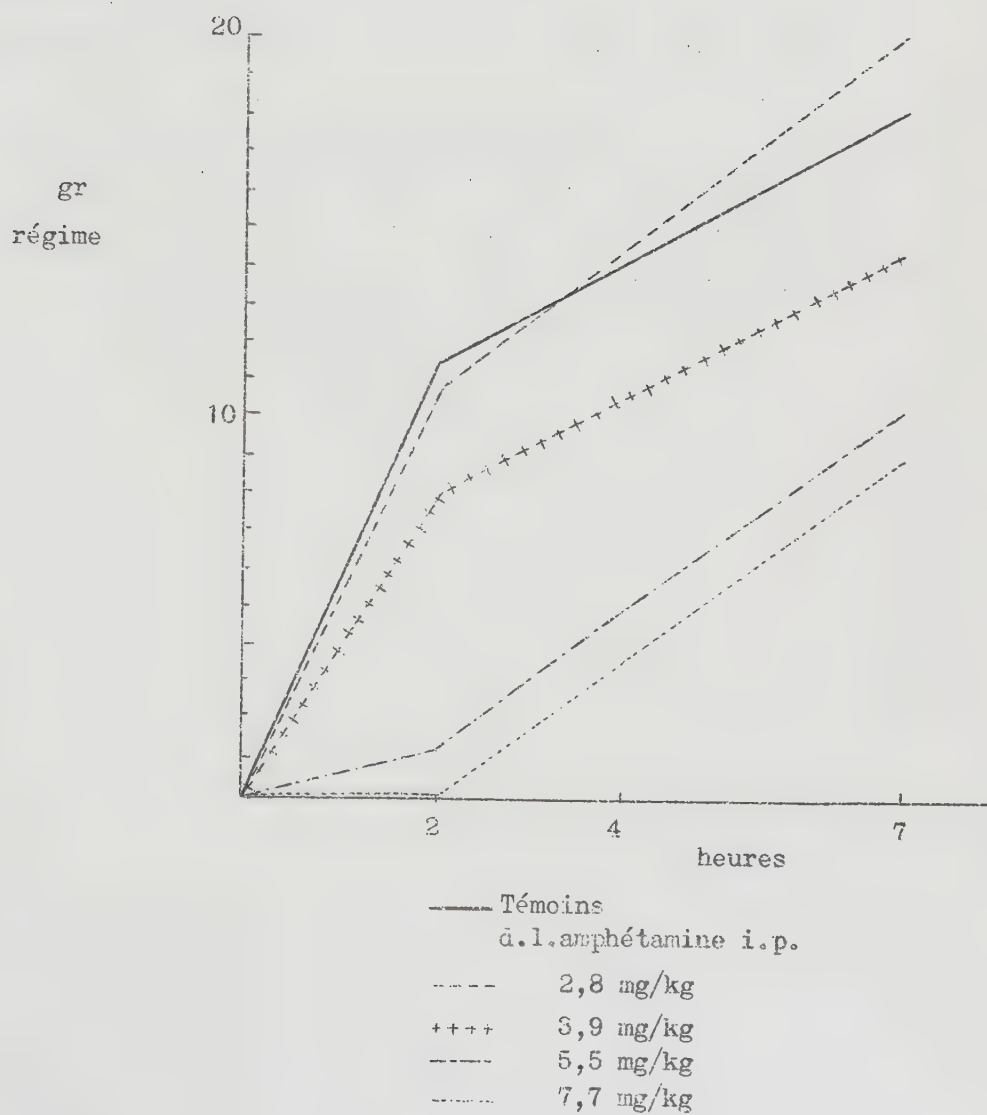
Légende de la Figure IV

Courbes cumulatives de consommation de régime sous
l'influence de doses croissantes de d.l. amphétamine
administrées à 5 séries de 4 Rats.

Figure IV

Action anorexigène de l'amphétamine

chez le Rat



Les calculs statistiques effectués par la méthode de Lichtfield et Wilcoxon (111) ont permis d'obtenir les DE 50 suivantes :

Dose qui inhibe de 50 % la prise de nourriture : 4,4 mg/kg (6,5 - 2,9)

Dose qui inhibe totalement la prise de nourriture

pendant 2 heures chez 50 % des animaux..... : 4,63 " (5,88-3,65)

e) Dose anorexigène active des autres médicaments étudiés

Dans les mêmes conditions, nous avons déterminé la dose active des autres médicaments anorexigènes en utilisant deux modes d'expression des résultats. Les chiffres trouvés sont énumérés au tableau VII.

Pour tous les corps, la dl amphétamine exceptée, il faut une dose plus grande pour inhiber la prise de nourriture chez 50 % des Rats pendant deux heures (colonne 1).

Légende du Tableau VII

Deux modes différents d'expression des résultats
obtenus chez le Rat, avec les médicaments
anorexigènes étudiés.

TABLEAU VII

Produit	Dose qui inhibe totalement la prise de nourriture pendant 2 h. chez 50 % des Rats DE 50 en mg/kg I.P.	Dose qui inhibe de 50 % la prise de nourriture pendant 2 heures DE 50 en mg/kg I.P
dl amphétamine	4,6 (5,2 - 3,6)	4,4 (6,5 - 2,9)
d amphétamine	3,7 (4,4 - 3,1)	2,5 (2,9 - 2,1)
dl éthyl amphétamine	13,8 (17,3 - 11)	7,4 (10,7 - 5,1)
dl phenmetrazine	27,5 (34,8 - 21,7)	14,5 (19,3 - 10,9)
diethyl propion	12,7 (15 - 10,8)	7,4 (16,3 - 3,4)
phentermine	8,4 (11,9 - 5,9)	5,4 (6,9 - 4,2)
chlorphentermine	16 (20,5 - 12,3)	11 (20,9 - 5,8)
dl phenfluoramine	8,3 (10,5 - 6,5)	4,2 (7,7 - 2,3)

Légende du Tableau VIII

Action anorexigène de l'amphétamine étudiée
sur 10 Rats subissant un jeûne intermittent
de 27 heures.

B - Jeûne intermittent de 27 heures chez le Rat

Cette méthode est plus simple à mettre en oeuvre que la précédente et les chiffres obtenus permettent d'apprécier les activités relatives des médicaments anorexigènes avec une garantie identique.

La période préparatoire est de 4 semaines pendant lesquelles les rats s'habituent au jeûne bihebdomadaire, l'expérience ne peut être commencée que lorsque le poids des Rats est stabilisé.

Les séries sont de 5 Rats. Les consommations de régime pour 8 séries de 5 Rats (40 animaux) ont été :

2 heures après la présentation de la mangeoire.....	4,5 g. $\pm$ 0,45
6 heures " " "	8,9 g. $\pm$ 0,35
24 heures " " "	22,1 g. $\pm$ 0,95

La première semaine d'expérience, les animaux reçoivent du sérum physiologique par voie intrapéritonéale, dans les mêmes conditions où ils recevront les produits; c'est-à-dire 26 h.30 après le début du jeûne, les chiffres obtenus ainsi seront pris comme témoins.

Les semaines suivantes, les mêmes Rats recevront les produits à tester à différentes doses. Le tableau VIII montre, à titre d'exemple, les résultats obtenus sur 10 Rats (2 séries de 5) avec la dl amphétamine.

TABLEAU VIII

Produit	Dose mg/kg	Consomm. 2 h.	%	Consomm. 6 h.	%	Consomm. 24 h.	%
Sérum physiol.	0,5 cc	4,95 g.		11,25 g.		20,45 g.	
dl amphétamine	1,25	5,50	+11,1	12,80	+13,7	22,30	+ 9
" "	2,5	2,90	-41,4	7,3	-35	21,9	+ 7
" "	5	1,20	-75,9	9,1	-19,1	22,9	+11,9

Il est ainsi possible d'obtenir des inhibitions progressives de la consommation de nourriture avec l'amphétamine et les autres corps étudiés.

En traçant la courbe log. de la dose / pourcentage d'inhibition, on détermine la dose qui inhibe de 50 % la consommation alimentaire de 2 h. du Rat soumis à ces conditions expérimentales.

Les DE 50 ont été calculées pour tous les corps :
(voie I.P)

dl amphétamine.....	2,5	mg/kg
N éthylamphétamine.....	13	"
phenmetrazine.....	20	"
diethylpropion.....	7,5	"
phentermine.....	7,5	"
chlorphentermine.....	13	"
phenfluoramine.....	5	"

Une bonne corrélation existe entre ces résultats et ceux obtenus par l'autre méthode (page 61).

Légende du Tableau IX

Variations de la consommation de nourriture
en fonction de la race et du sexe des Souris
ainsi que de la saison des expériences.

3) Mesure des propriétés anorexigènes chez la Souris

Ces expériences ont été réalisées dans la cage munie d'un distributeur de nourriture décrit au chapitre Méthodes (p. 32), les Souris étant habituées à se nourrir pendant 7 heures diurnes et ayant de l'eau à leur disposition en tous temps. Chaque expérience portait sur 4 animaux de provenance, race et sexe identiques.

Nous n'avons étudié ici que les effets des drogues administrées par voie intrapéritonéale, 30 minutes avant la présentation du régime.

a) Période d'adaptation des animaux

Cette période n'a pas été systématiquement étudiée mais l'expérience n'est commencée qu'après stabilisation pondérale et établissement d'une consommation constante (environ 1 mois).

b) Variations individuelles journalières

Les six expériences effectuées sur 24 Souris montrent la grande stabilité des chiffres journaliers (Tableau X). L'eau consommée n'a pas été mesurée.

c) Variations imputables au poids, à la race, au sexe ou à la saison

Dans le tableau IX, nous avons rapporté le chiffre de consommation de régime obtenu à 10 grammes de poids corporel d'animal.

TABLEAU IX

Date de l'expérience	Race	Sexe	Poids moyen gr.	Grammes de régime / 10 gr. de souris
3/1960	Swiss	♀	22,5	1,79
10/1960	N.M.R.I.	♀	24	1,99
5/1961	N.M.R.I.	♀	25,2	1,75
9/1961	"	♂	26,7	1,88
1/1962	C57 Bl.	♂	25,2	1,50
6/1962	"	♂	30,2	1,15

Légende du Tableau X

Chiffres de consommation de nourriture
de 6 séries de 4 Souris. Le nombre total
de mesures effectuées varie selon les
expériences de 30 à 50.

TABLEAU X

Date	Race	Sexe	Poids	Nourriture 2 h.		Nourriture 7 h.	
				Moy. gr.	ES	Moy. gr.	ES
3/60	Swiss	♀	24	1,70	0,12	3,93	0,13
			21	1,60	0,10	3,84	0,19
			24	1,85	0,07	4,04	0,13
			20	1,60	0,16	4,06	0,15
10/60	NMR I	♀	26	2,45	0,19	4,72	0,16
			26	2,15	0,15	4,73	0,17
			22	1,84	0,10	4,40	0,14
			22	1,71	0,10	5,22	0,16
5/61	NMR I	♀	25	2,43	0,12	5,12	0,14
			24	2,04	0,12	4,15	0,18
			26	1,93	0,10	4,12	0,13
			26	1,98	0,11	4,28	0,15
9/61	NMR I	♂	23	1,71	0,10	4,31	0,23
			30	2,31	0,20	5,40	0,31
			30	2,04	0,16	5,43	0,26
			24	1,72	0,15	4,90	0,32
1/62	C 57 B1	♂	28	2,2	0,10	4,16	0,10
			25	2,07	0,13	3,70	0,14
			25	2,11	0,12	3,70	0,06
			23	2,02	0,16	3,60	0,16
6/62	C 57 B1	♂	32	1,55	0,12	3,47	0,17
			23	1,63	0,09	3,55	0,24
			30	1,66	0,14	3,56	0,24
			31	1,61	0,10	3,41	0,18

Ces chiffres montrent que la race peut influencer la prise de nourriture : les C 57 Bl mangent moins que les autres.

Le sexe et la saison semblent sans importance : il n'y a pratiquement pas de différence entre les NMRI mâles et femelles expérimentées en été ou en automne. Par contre il apparaît que pour la Souris, comme pour le Rat (page 54), un poids élevé nécessite moins d'aliments par 10 grammes de poids corporel. Les Souris C 57 Bl de 30 grammes ne mangent que 1,15 gr. de régime pour 10 grammes de poids, alors que celles de 25 grammes mangent 1,50 gr. de régime.

d) Influence de la dl amphétamine sur la consommation de nourriture et d'eau chez la Souris.

Il est possible de démontrer que l'action anorexigène de ce corps chez la Souris, néanmoins cet animal est moins sensible que le Rat et le Chien.

L'inhibition de la prise de nourriture est proportionnelle à la dose administrée et des courbes dose-action peuvent être établies (Figure V). Chaque animal est étalonné avec la dl amphétamine et la comparaison avec les résultats obtenus avec d'autres corps est possible ; pour cela il suffit de rechercher dans la partie linéaire de la courbe (50 - 80 % d'inhibition) les doses équiactives.

A titre d'exemple, les tracés de la figure II, obtenus avec deux Souris dans l'appareil distributeur de comprimés, montrent l'activité importante de l'amphétamine sur la consommation de régime.

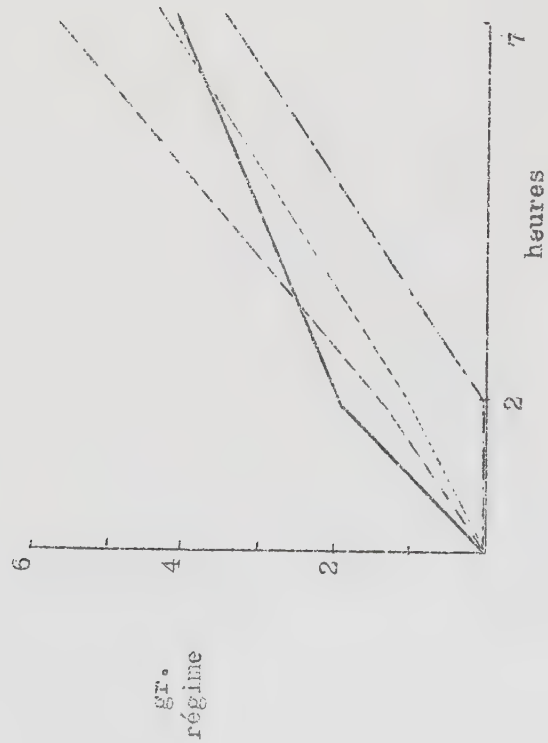
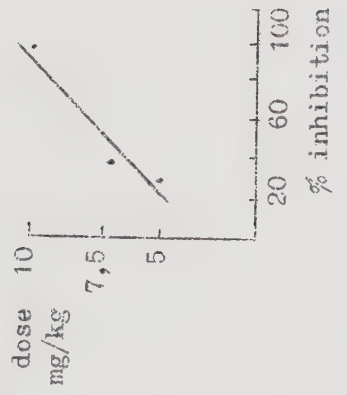
La dose inhibitrice 50 % de la prise de nourriture normale est 8,6 mg/kg pour la dl amphétamine. (Il s'agit ici de la dose qui inhibe de 50 % la prise de nourriture chez tous les animaux).

Légende de la Figure V

Courbes cumulatives de consommation de régime
sous l'influence de doses croissantes d'amphé-
tamine administrées à 4 Souris.

Figure V

Action anorexigène de l'amphétamine
chez la Souris



Témoins
dl amphetamine I.P.
5 mg/kg
7.5 "
10 "

Légende du Tableau XI

Doses anorexigènes des médicaments étudiés
chez la Souris et Rapports d'activité.

e) Dose anorexigène active des autres médicaments étudiés

Le tableau XI suivant montre les doses actives 50 % de ces corps et les rapports d'activité.

TABLEAU XI

Produit	Dose active en mg/kg I.P.	Rapport d'activité
dl amphétamine	8,6	1
d amphétamine	6,5	1,33
éthyl amphétamine	19,8	0,43
phenmetrazine	34,4	0,25
diethylpropion	43	0,20
phentermine	18	0,47
chlorphentermine	21	0,41
phenflucramine	24	0,35

4) Mesure des propriétés anorexigènes chez le Chien

Les expériences se sont adressées à un petit nombre de Chiens (un mâle et trois femelles) mais ces animaux ont été suivis pendant deux années et leur sensibilité vis-à-vis des médicaments anorexigènes a été déterminée de façon régulière.

Les drogues sont incorporées à une boulette de viande hâchée et administrées aux Chiens 1 h.30 avant la présentation de la nourriture. On a régulièrement vérifié que la boulette de viande seule n'influçait pas le comportement alimentaire de l'animal ; cette précaution était d'autant plus importante que le traitement était toujours effectué le même jour de la semaine : le jeudi.

Les Chiens s'habituent très vite (8 jours) à pourvoir à leurs besoins caloriques journaliers en une courte période de 15 minutes.

Les variations individuelles sont relativement faibles ainsi qu'on peut le constater au Tableau XII.

Les animaux ne dépérissent pas dans ces conditions et sont actuellement en expérience depuis deux ans.

Action anorexigène de l'amphétamine chez le Chien

Cet animal est très sensible aussi bien aux actions anorexigènes qu'aux actions stimulantes de l'amphétamine. Comme critère d'activité nous avons mesuré le temps qui s'écoule entre la présentation de la nourriture et sa consommation par l'animal. Nous avons choisi arbitrairement un temps de latence de 2 heures et déterminé pour chaque chien la dose active. (Tableau XIII).

Dans tous les cas le syndrome d'excitation amphétaminique caractéristique a été observé.

Action anorexigène des autres médicaments étudiés

Le Tableau XIV rend compte des effets obtenus chez chaque animal.

Légende du Tableau XII

Variations individuelles de consommation
de nourriture observées chez 4 Chiens

Légende du Tableau XIII

Action anorexigène de doses croissantes
d'amphétamine chez les 4 Chiens
mis en expérience.

TABLEAU XII

Chien N°	Année 1961 - 80 Résultats		Année 1962 - 120 Résultats	
	Poids Kgs	Nourriture consommée Gr./jour	Poids Kgs	Nourriture consommée Gr./jour
1	11	1105 $\pm$ 32	12	1061 $\pm$ 27
2	7	691 $\pm$ 27	7,5	634 $\pm$ 20
3	5	457 $\pm$ 23	5,5	442 $\pm$ 15,3
4	9	947 $\pm$ 25	10	764 $\pm$ 22

TABLEAU XIII

Chien N°	Produit per os	Dose mg/kg	Nourriture consommée après le temps (chiffres cumulatifs en grammes)		
			15 min.	2 h.	3 h.
1	dl amphétamine	0,2	650	1000	1600
	" "	0,5	0	0	1500
	" "	0,8	0	0	0
2	dl amphétamine	0,2	0	200	900
	" "	0,5	0	0	700
	" "	0,7	0	0	0
3	dl amphétamine	0,4	300	300	300
	" "	0,5	0	200	300
	" "	0,8	0	0	50
4	dl amphétamine	0,7	1000	1000	1300
	" "	1	0	200	300
	" "	1,5	0	0	0

Légende du Tableau XIV

Doses actives des médicaments anorexigènes
étudiés chez les 4 Chiens mis en expérience.

TABEAU XIV

Chien N°	Poids Kg	Sexe	Dose en mg/kg retardant de 2 h. le moment du repas						
			dl amphé- tamine	N éthyl- amphétamine	phen- metrazine	diethyl propion	phentermine	chlorphen- termine	phenfluo- ramine
1	12	♂	0,5	1	15	8	4	18	8
2	7,5	♀	0,5	1,5	10	6	5	10	4
3	5	♀	0,8	1,5	6	4	2	8	4
4	9	♀	1	1	18	10	6	8	6

5) Conclusion

Nous avons pu nous rendre compte lors de la mise au point du mode opératoire, de la précision avec laquelle l'animal ajuste ses besoins. Dans des conditions de vie stable, la consommation de régime a été constante.

Nous avons démontré que l'amphétamine et 6 dérivés étaient capables d'inhiber la prise de nourriture chez le Rat, la Souris et le Chien.

De fortes différences de susceptibilité existent entre les trois espèces d'animaux vis-à-vis des médicaments essayés, le chien demeurant l'animal le plus sensible.

Il existe une bonne corrélation entre les activités relatives trouvées chez le Chien et le Rat et celles utilisées chez l'Homme.

Nos chiffres sont en bon accord avec ceux cités par différents auteurs pour quelques-uns des produits.

Spengler et Waser (20) chez le Rat pour la d-amphétamine, le diethylpropion et la phenmetrazine.

Sangster et Grossmann (35) chez le Chien pour l'amphétamine.

Spencer et Leonard (159) chez le Chien pour la d-amphétamine et la phenmetrazine.

Cahen (101) chez le Rat pour l'amphétamine et le diethylpropion.

Stegen (108) chez le Chien pour la phenmetrazine.

Holm (103) chez le Rat pour la chlorphentermine.

Gyls (160) chez le Chien et le Rat pour l'amphétamine, la chlorphentermine et le diethylpropion.

§ II - CONSEQUENCES A LONG TERME DE L'ANOREXIE MEDICAMENTEUSE

Les expériences effectuées précédemment ont démontré le pouvoir anorexigène des médicaments étudiés. Dans la présente série d'expériences, il s'agit surtout de mesurer l'action à long terme de ces drogues sur l'équilibre pondéral et métabolique de l'animal.

1) Influence de l'administration chronique de médicaments anorexigènes sur l'équilibre pondéral et métabolique du Rat.

Le schéma opératoire appliqué au cours de ces expériences se rapproche plus des conditions dans lesquelles ces médicaments sont administrés chez l'Homme. Nous avons étudié les effets simultanés des drogues sur la prise de boisson, la prise de nourriture, le poids corporel et les réserves lipidiques.

a) Etude de la dl amphétamine

La dose journalière administrée par voie buccale a été de 30 mg/kg. Les courbes de la figure VI reflètent l'inhibition de la prise de nourriture et le fléchissement parallèle de la courbe de croissance. Dans cette expérience la prise de boisson a peu varié par rapport aux témoins. Le poids de la graisse épидидymale des rats traités est très inférieur à celui des témoins (Tableau XV).

Nous avons également constaté dans cette expérience type, que les effets sur la prise de nourriture s'estompent progressivement sans pour cela assister à une remontée plus rapide de la courbe de poids. En ce qui concerne la prise de boisson les autres expériences sont plus démonstratives et la diminution des effets est parallèle à celle observée sur la prise de nourriture (Tableaux XVI à XVIII).

Légende de la Figure VI

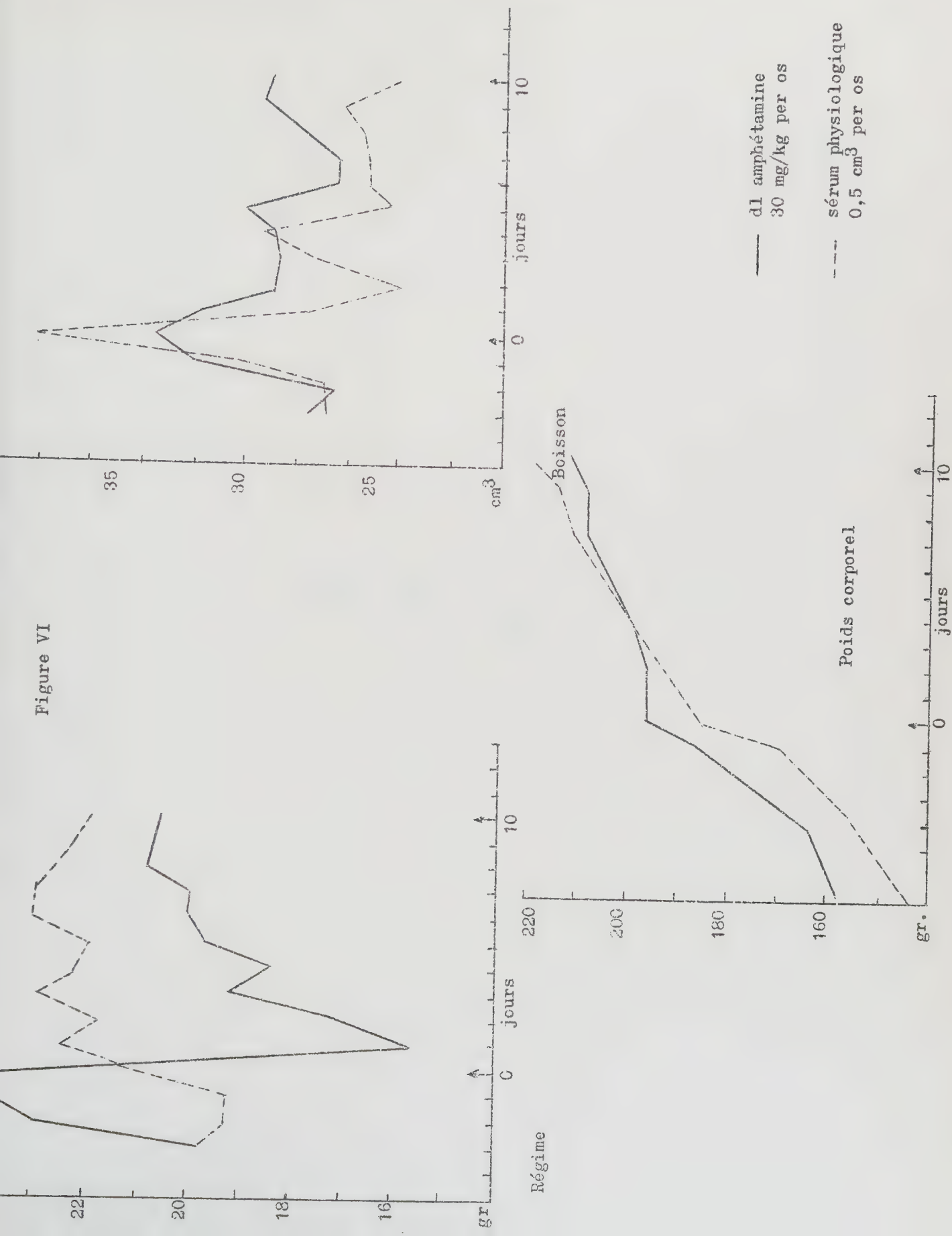
Influence de l'administration journalière à 10 Rats
de 30 mg/kg d'amphétamine sur les paramètres suivants :

Poids de nourriture consommée.

Volume d'eau absorbée.

Poids corporel.

Figure VI



Légende du Tableau XV

Variations du poids de la graisse épididymale
de Rats traités pendant 10 jours avec 30 mg/kg
d'amphétamine.

TABEAU XV

	Témoins 0,5 cc. H ² O p.c	dl Amphétamine 30 mg/kg per os pendant 10 jours
Poids moyen de graisse (série de 10 Rats)	2,09 gr. $\pm$ 0,12	1,40 gr. $\pm$ 0,17
Poids moyen de graisse rapporté à 100 gr. de poids corporel de Rat	1,11 gr.	0,65 gr.
Inhibition % par rap- port aux témoins		41,4 %
Test de signification Valeur de "t"		3,28
P		significatif pour $0,01 > P > 0,001$

b) Etude des médicaments anorexigènes

Nous avons pu démontrer les effets des autres corps étudiés dans les mêmes conditions. Des figures VII et VIII, on peut déduire l'influence qu'ils exercent sur la consommation de régime et de boisson, ainsi que sur le poids corporel et la graisse épидидymale. Tableaux XVI à XIX.

Tous les produits aux doses essayées stoppent la montée pondérale.

Une inhibition de la prise de nourriture se manifeste dans tous les cas, cet effet s'atténue sensiblement vers la fin de la période de traitement.

Une inhibition de la consommation d'eau existe mais dans des proportions bien moindres, en général, quand l'effet a lieu il s'atténue également et s'inverse même dans le cas de la chlorphentermine où l'on assiste à une polydipsie considérable.

La phentermine, la chlorphentermine et la trifluéthamine comme les amphetamines diminuent significativement le poids de graisse épидидymale.

Ces expériences ne nous permettent pas de décider si la diminution parallèle de la consommation d'eau est due à une action spécifique sur la soif ou si elle est une conséquence de la restriction alimentaire. Bolles (126) en l'absence de tout traitement, au cours d'expériences de jeûne chez le Rat, a démontré un parallélisme entre la quantité de régime et celle d'eau consommés, il explique ce fait par la nécessité devant laquelle le Rat se trouve de boire beaucoup d'eau pour pouvoir digérer la nourriture sèche qu'il mange.

Légende du Tableau XVI

Variations des paramètres étudiés en fonction
du temps de traitement des Rats par :

dl amphétamine 20 mg/kg/jour

phenfluoramine 40 mg/kg/jour

Légende du Tableau XVII

Variations des paramètres étudiés en fonction
du temps de traitement des Rats par :

dl amphétamine 30 mg/kg/jour

Chlorphentermine 40 mg/kg/jour

Légende du Tableau XVIII

Variations des paramètres étudiés en fonction
du temps de traitement des Rats par :

Diethylpropion 40 mg/kg/jour

Phenmetrazine 40 " " "

Phentermine 30 " " "

Ethylamphétamine 30 " " "

Légende du Tableau XIX

Variations du poids de la graisse épидидymale
de Rats traités par les médicaments anorexigènes
étudiés.

TABLEAU XVI

Témoins	REGIME (en gr.)		BOISSON (en cc.)		POIDS (en gr.)	
		Variation %		Variation %		Variation %
Jours - 3 à 0	25,3 ± 1,8		26,6 ± 4,2		225	
Jours 0 à + 3	27,7 ± 1,2	+ 9,4	31,4 ± 3,9	+18	251,7	+11,8
Jours + 8 à +10	22,7 ± 1,3	-10,2	27,1 ± 3,8	+ 1,8	267,5	+18,9
dl amphétamine 20 mg/kg						
Jours - 3 à 0	24,6 ± 1,1		24 ± 3,2		227,5	
Jours 0 à + 3	19,5 ± 1,4	-23	29 ± 3,2	+25	231,9	+ 1,9
Jours + 8 à +10	17,8 ± 2,3	-27,6	25 ± 4,2	+ 4,2	227	0
Phenfluoramine 40 mg/kg						
Jours - 3 à 0	25,3 ± 1,23		32,3 ± 3,3		217,5	
Jours 0 à + 3	9 ± 1,1	-64,4	13,3 ± 3,9	-58,8	207,5	- 4,5
Jours + 8 à +10	16,6 ± 1,8	-34,3	16,5 ± 3,7	-48,9	208,5	- 4,1

TABLEAU XVII

Témoins	REGIME (en gr.)		BOISSON (en cc.)		POIDS (en gr.)	
		Variation %		Variation %		Variation %
Jours - 3 à 0	19,9 ± 4,8		32,2 ± 4,9		170	
Jours 0 à + 3	22,4 ± 0,8	+12,5	26,4 ± 1,3	-18	193,4	+13,7
Jours + 8 à +10	22,3 ± 1,5	+12	25,3 ± 1,8	-21,4	218	+28,2
dl amphétamine 30 mg/kg						
Jours - 3 à 0	23,7 ± 1,2		30,8 ± 2,6		186,5	
Jours 0 à + 3	17,3 ± 1,8	-27	29,7 ± 3,7	- 3,5	196,7	+ 5,4
Jours + 8 à +10	20,7 ± 1,8	-12,6	26,7 ± 3	-10,3	210,7	+12,9
Chlorphentermine 40 mg/kg						
Jours - 3 à 0	21,8 ± 1,97		30,1 ± 3,5		181,4	
Jours 0 à + 3	11,5 ± 1,3	-47,2	19,3 ± 2,4	-35,8	185,2	+ 2
Jours + 8 à +10	17,5 ± 1,8	-19,7	50 ± 4,4	+66,7	185,4	+ 2,2

TABLEAU XVIII

Témoins	REGIME (en gr.)		BOISSON (en cc.)		POIDS (en gr.)	
		Variation %		Variation %		Variation %
Jours - 3 à 0	21,8 ± 0,7		30,5 ± 1,8		250	
Jours 0 à + 3	21,5 ± 1,3	- 1,4	29,7 ± 3,1	- 2,6	250,5	0
Jours + 8 à +10	23,3 ± 0,5	+ 6,9	34,7 ± 1,3	+13,7	269	+ 7,6
diethylpropion 40 mg/kg						
Jours - 3 à 0	24,3 ± 2,5		36,4 ± 3,4		272	
Jours 0 à + 3	13,7 ± 2,3	-43,6	29,2 ± 5,5	-19,8	263	- 3,3
Jours + 8 à +10	19,6 ± 1,8	-19,3	36,1 ± 1,8	+ 4,7	268	- 1,5
phenmétrazine 40 mg/kg						
Jours - 3 à 0	23,3 ± 0,9		32,1 ± 2,3		257	
Jours 0 à + 3	17,7 ± 0,9	-24	28,3 ± 1,8	-11,8	250	- 2,7
Jours + 8 à +10	20,2 ± 1,7	- 9	27,9 ± 3,3	-13,5	256,5	0

TABLEAU XVIII (Suite)

Témoins	REGIME (en gr.)		BOISSON (en cc.)		POIDS (en gr.)	
		Variation %		Variation %		Variation %
phentermine 30 mg/kg						
Jours - 3 à 0	23,1 ± 1,3		37,1 ± 3,8		256,5	
Jours 0 à + 3	18,1 ± 1	-21,6	29,1 ± 1,7	-21,6	250	- 2,5
Jours + 8 à +10	22,4 ± 1,4	- 3	34,7 ± 3,4	- 6,4	254	- 0,9
N-ethyl amphétamine 30 mg/kg						
Jours - 3 à 0	21,8 ± 0,9		33,5 ± 3,6		240,5	
Jours 0 à + 3	17,4 ± 1,8	-20,2	29 ± 3,6	-13,4	235,5	- 2,1
Jours + 8 à +10	20,7 ± 2,2	- 5	32,8 ± 5	- 2,1	240	- 0,2

TABEAU XIX

Produit	Dose mg/kg p.o.	Poids moyen de graisse épидидymale pour 100 gr.de rat		Variation %	P
		Traités	Témoins		
dl amphétamine	20	0,82	1,08	-24 %	Significatif P < 0,01
dl amphétamine	30	0,65	1,11	-41,4	Significatif 0,01 < P < 0,001
d amphétamine	20	0,524	0,751	-30,2	Significatif P = 0,01
N ethyl amphétamine	30	0,775	0,821	- 5,6	Non significatif
phenmetrazine	40	0,655	0,821	-20,2	Non significatif
diethylpropion	40	0,816	0,821	0	Non significatif
phentermine	30	0,555	0,821	-32,4	Significatif P = 0,02
chlorphen- termine	40	0,49	1,11	-55,8	Significatif P = 0,001
phenfluoramine	40	0,77	1,08	-29	Significatif P < 0,001

Légende de la Figure VII

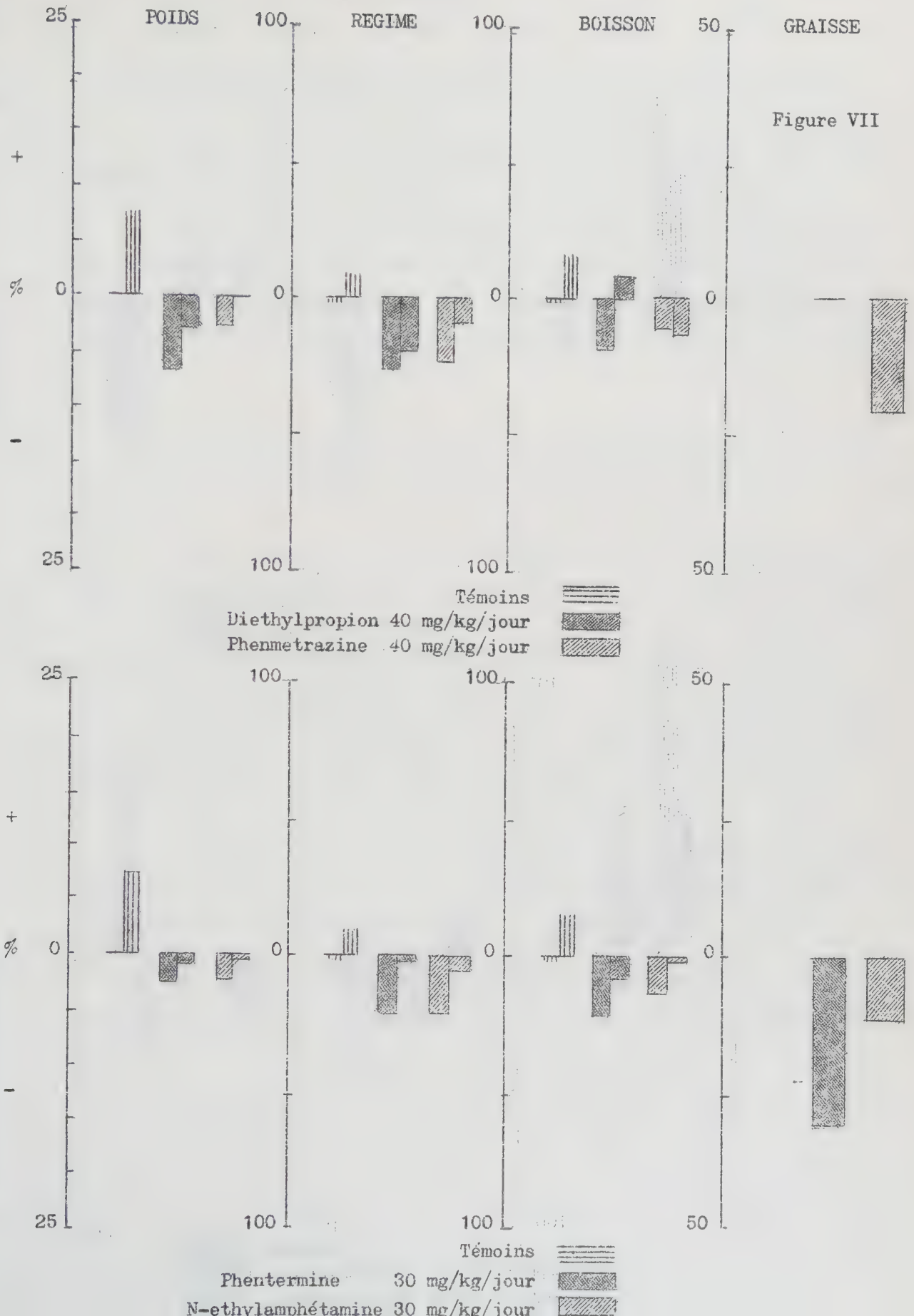
Graphiques correspondants aux chiffres du Tableau XVIII

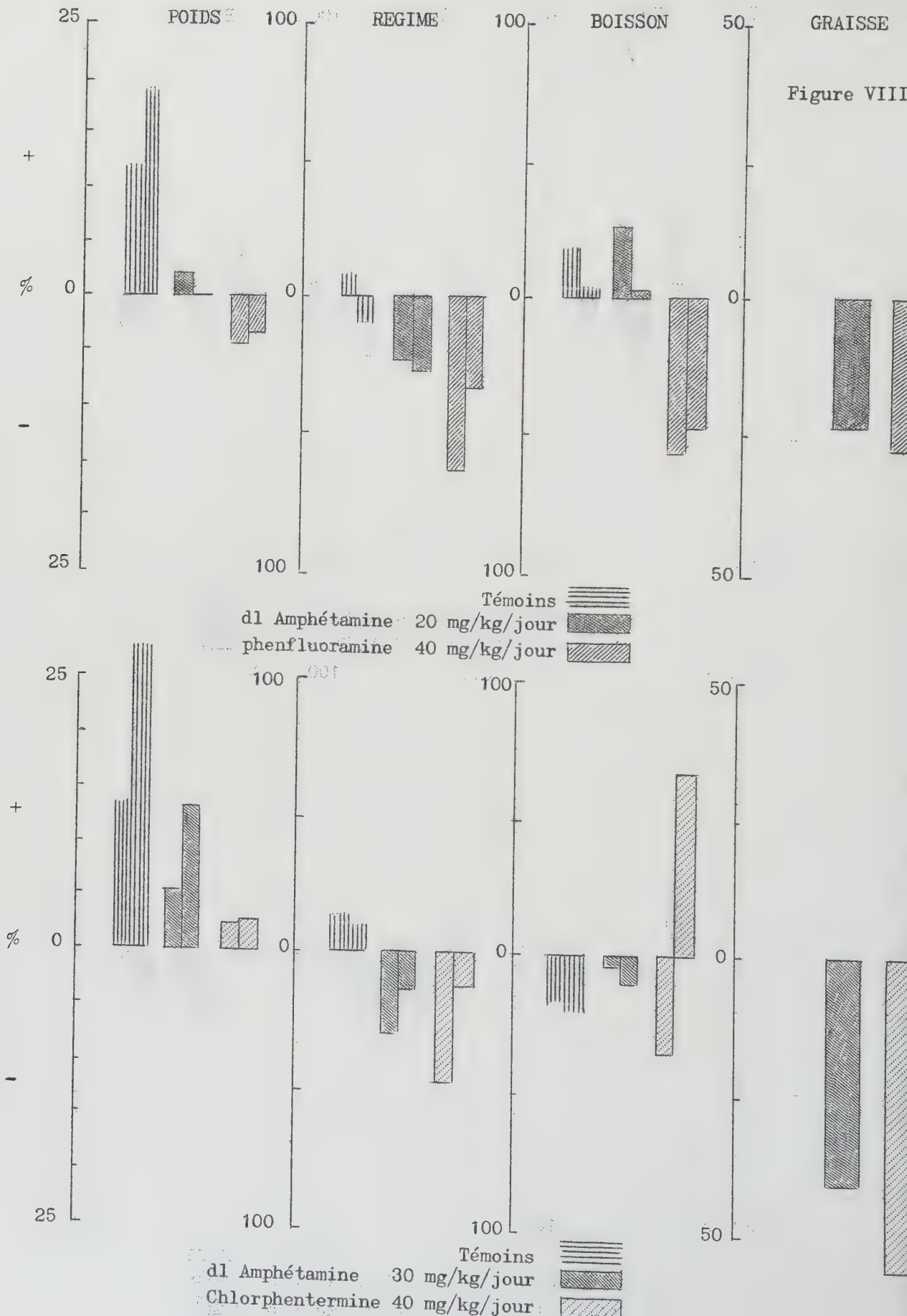
Pour chaque produit la première colonne verticale représente les moyennes des jours 0 à + 3 et la seconde colonne les moyennes des jours + 8 à + 10.

Légende de la Figure VIII

Graphiques correspondants aux chiffres
des Tableaux XVI et XVII

Figure VII





2) Importance de la restriction alimentaire dans la perte de poids

On a essayé d'évaluer l'importance de la restriction alimentaire nécessaire pour obtenir une diminution significative de poids corporel.

Deux séries de Rats (15 animaux) ont reçu pendant 7 jours leur ration journalière diminuée respectivement de 20 et 40 %. Ces diminutions correspondaient à une et deux déviations standard. L'influence sur le poids est surtout nette pour la deuxième série avec un régime diminué de 40 %. (Figure IX).

En deuxième lieu, nous avons cherché à déterminer la part de l'anorexie dans l'amaigrissement. Pour cela une expérience particulière a été mise en route.

Trois séries de Rats très homogènes ont été choisies, deux d'entre elles ont été soigneusement appariées, c'est-à-dire que chaque Rat recevant de l'amphétamine d à 20 mg/kg per os, a un homologue dans l'autre série qui ne reçoit que du sérum physiologique. Cette série appariée est décalée au point de vue mesures de 24 heures par rapport à l'autre et reçoit le lendemain la totalité de la nourriture que la série traitée avait consommé la veille. Cette série de Rats appariés mange donc la même quantité de nourriture que la série traitée, mais sans recevoir d'amphétamine.

Les courbes de la figure X montrent que la diminution de poids observée dans la série appariée est du même ordre que celle observée dans la série traitée avec l'amphétamine d.

Par contre une diminution significative du poids de la graisse épидidymale n'apparaît que pour la série traitée à l'amphétamine d. Tableau XXI.

Légende de la Figure IX

Influence de restrictions partielles de régime
sur le poids corporel du Rat.

Pour la série soumise à une restriction de 20 %
les chiffres moyens de consommation étaient :

18,15 grammes / 24 heures

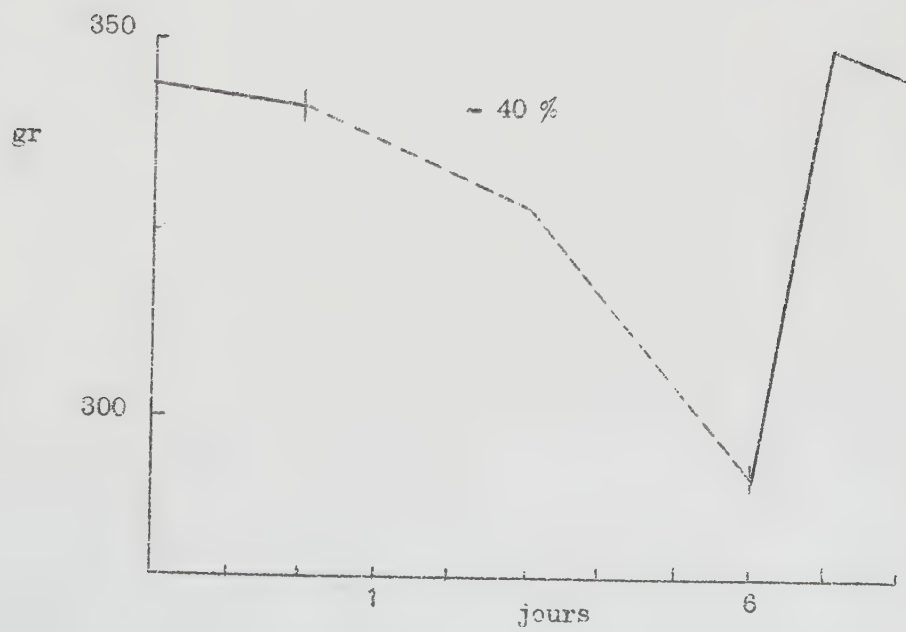
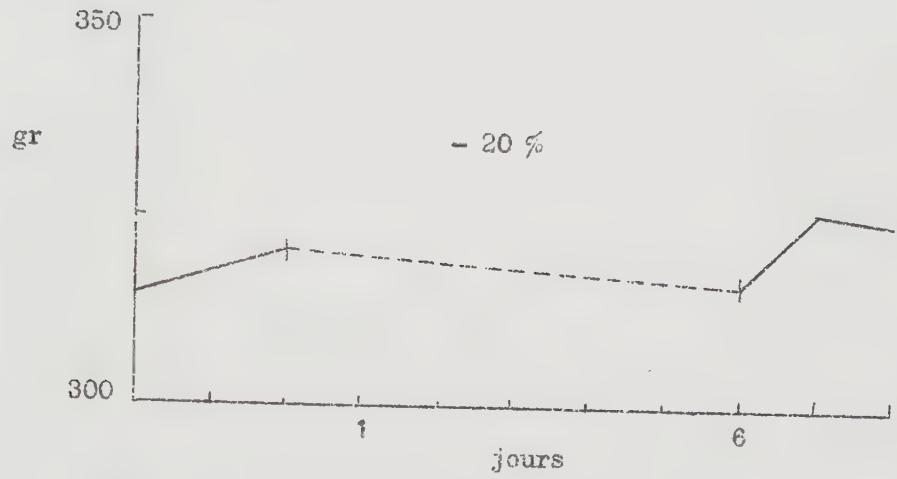
$S = 1,96$ (10,7 %).

Pour la série soumise à une restriction de 40 %
les chiffres moyens de consommation étaient :

20,35 grammes / 24 heures

$S = 3,4$ ((18,7 %)

Figure IX
Influence de la restriction alimentaire
sur le poids du Rat.



Légende du Tableau XX

Variations des paramètres étudiés en fonction du temps de traitement de deux séries de Rats; l'une traitée par 20 mg/kg/jour de d-amphétamine et l'autre ne recevant que l'excipient et n'ayant à sa disposition que la quantité de régime consommée par l'autre série la veille. (Série appariée)

TABLEAU XX

Témoins	REGIME (en gr.)		BOISSON (en cc.)		POIDS (en gr.)	
		Variation %		Variation %		Variation %
Jours - 3 à 0	21,2 ± 0,7		24,2 ± 0,9		204,7	
Jours 0 à + 3	20,6 ± 0,8	- 2,8	25 ± 1,5	+ 3,3	206	+ 0,6
Jours + 8 à +10	20,7 ± 1,7	- 2,4	23,2 ± 2	- 4,1	216,6	+ 5,8
amphétamine d 20 mg/kg						
Jours - 3 à 0	24,1 ± 0,5		28 ± 1,2		225	
Jours 0 à + 3	12,9 ± 1,7	-46,4	24 ± 2,9	-14,3	218,5	- 2,9
Jours + 8 à +10	19,3 ± 0,9	-19,9	28 ± 2,9	0	219	- 2,6
Série appariée						
Jours - 3 à 0	24 ± 1		27,3 ± 1,7		226,4	
Jours 0 à + 3	12,9	-46,2	24	-12,1	217,5	- 3,9
Jours + 8 à +10	19,3	-19,6	28	+ 2,5	203	-10,3

Légende du Tableau XXI

Variations du poids de la graisse épидидymale
de Rats traités par la d-amphétamine ou su-
bissant une restriction de régime (série ap-
pariée).

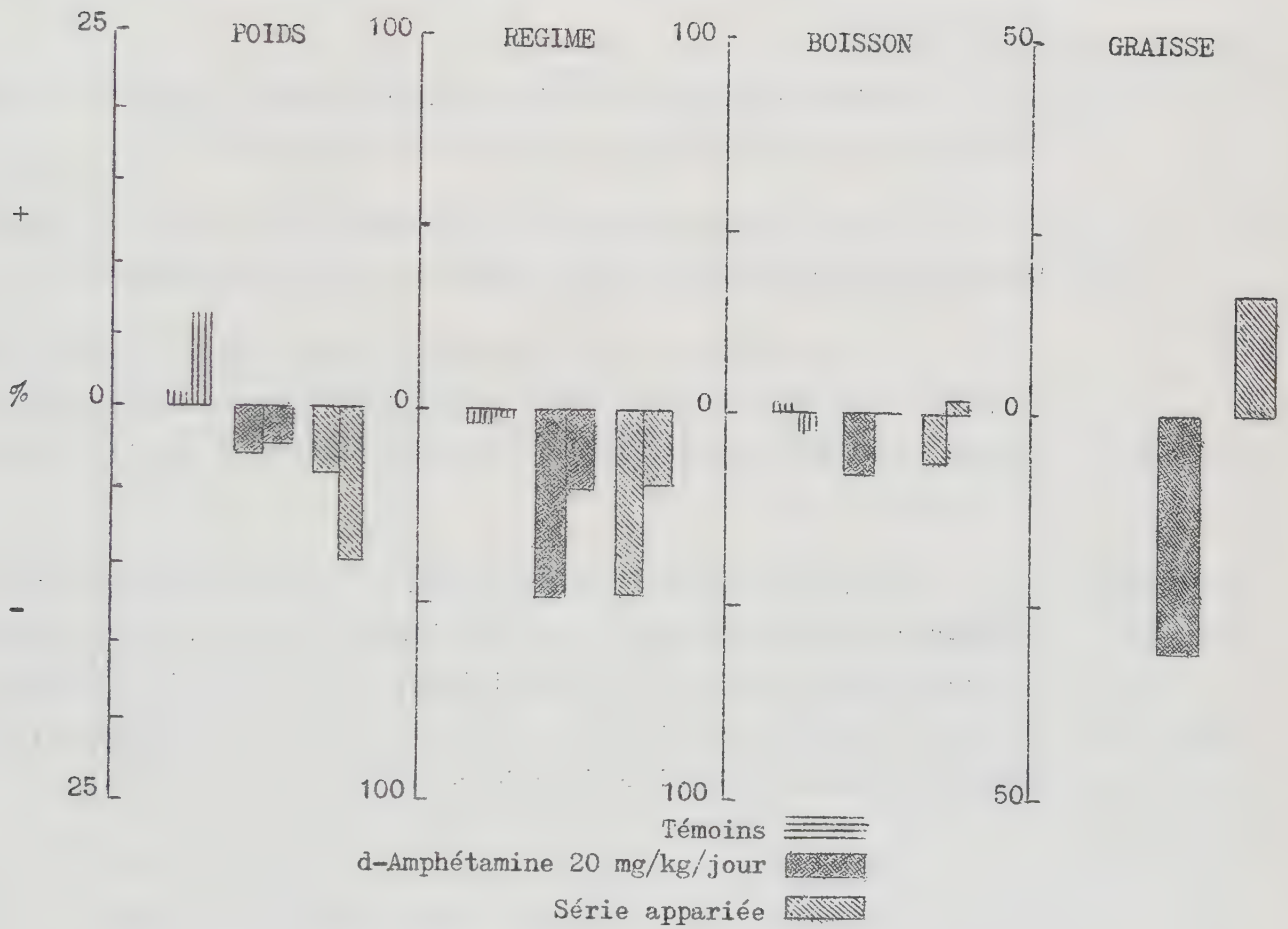
TABLEAU XXI

Produit	Dose mg/kg per os	Poids moyen de graisse épидидymale pour 100 g. de rats		Variation %	P
		Traités	Témoins		
d-amphétamine	20	0,524	0,751	- 30,2	Significatif P = 0,01
sérum physiol. appariés		0,873	0,751	+ 16,6	Non significatif

Légende de la Figure X

Graphiques correspondants aux chiffres
du Tableau XX

Figure X



3) Conclusion

D'après ces expériences, il nous semble que l'amaigrissement subi par les Rats au cours d'un traitement de 10 jours soit en corrélation avec la diminution de la consommation alimentaire. Tainter (22) était arrivé à des conclusions similaires.

La diminution des stocks graisseux accompagnant la perte de poids est plausible ; un régime hypocalorique entraînant chez le Rat une diminution des stocks graisseux et une augmentation des stocks protéiniques et minéraux. (Carroll 127).

Mais alors comment expliquer que la graisse épидидymale des Rats ne subissant que la restriction alimentaire reste normale ?

Faut-il invoquer pour les médicaments actifs un effet adrenomimétique de libération d'acides gras à partir des réserves lipidiques ?

Cette hypothèse semble attrayante étant donnés les travaux de Havel et Goldfien (128) ainsi que ceux de Paoletti (129) qui montrent que la mobilisation des acides gras à partir des stocks lipidiques serait contrôlée par les catécholamines.

De plus Kennedy (14) avait suggéré un mécanisme de régulation hypothalamique sensible aux variations des lipides corporels, aussi avançons-nous l'hypothèse que des métabolites lipidiques libérés sous l'influence de l'amphétamine interviendraient sur les centres régulateurs de la faim ou modifieraient l'information physiologique de ces centres.

§ III - LE MODE D'ACTION DES MEDICAMENTS ANOREXIGENES

L'examen de la littérature avait montré (p. 16) que le mécanisme d'action de l'amphétamine sur la régulation de la faim n'était pas encore élucidé. Les expériences suivantes représentent une modeste tentative pour apporter quelques éléments nouveaux à ce problème.

1) Interférences avec les mécanismes régulateurs.

a) Régulation thermique - Théorie thermostatique de Brobeck (4).

La théorie de Brobeck que nous avons examinée précédemment postule que les animaux mangent pour maintenir leur température corporelle et s'arrêtent de manger pour empêcher l'hyperthermie.

Nous nous sommes demandés si tous les médicaments que nous avons étudiés influençaient la température corporelle du Rat et du Lapin.

TEMPERATURE CORPORELLE

Les mesures ont été effectuées sur deux espèces : le Rat et le Lapin.

1 - RAT Lorsqu'on étudie l'influence des médicaments sur la thermorégulation, il importe de bien choisir l'animal d'expérience ainsi que Sivadjian (130) l'avait montré. En ce qui concerne le Rat, Plaut (131) d'une part et Stammers (132) d'autre part, insistent sur le développement très rudimentaire du mécanisme thermorégulateur chez cet animal. Nous avons néanmoins conservé cet animal car la plupart des essais pharmacodynamiques ont été réalisés sur lui. On a pris un soin particulier à habituer l'animal aux mesures, les expériences étaient menées toujours à la même heure (après-midi) et dans ces conditions les températures de base étaient stables.

La plupart des corps sont excitants, aussi avons-nous laissé les rats par série dans leur cage habituelle, seuls dans une pièce calme avec l'expérimentateur. La voie sous-cutanée est celle qui donne les variations les plus progressives et avec laquelle les accidents sont le moins à redouter.

Utilisant 32 Rats, les chiffres suivants ont été obtenus avec la dl-amphétamine :

Elévation maxima de T° : $1^{\circ}85 \pm 0,13$.

Administrés à dose anorexigène les corps essayés ont provoqué d'importantes variations de la température rectale du Rat. (Tableau XXII).

La dl-amphétamine, la d-amphétamine, le diethyl propion se sont montrés hyperthermisants.

La N-ethylamphétamine, la phenmetrazine, la phentermine, la chlorphentermine et la phenfluoramine se sont montrés hypothermisants.

2 - LAPIN L'excitation provoquée par la plupart des corps étudiés gêne considérablement les mesures et des morts surviennent malgré les faibles doses utilisées, surtout par voie intraveineuse. Le Lapin est très sensible aux agents hyperthermisants aussi avons-nous choisi la voie sous-cutanée qui entraîne des hyperthermies progressives; chaque Lapin est étalonné préalablement avec l'amphétamine et reçoit dans les mêmes conditions quelques jours après le produit à étudier.

Tous les médicaments anorexigènes essayés se sont montrés hyperthermisants chez le lapin. (Tableau XXIII).

Légende du Tableau XXII

Influence des médicaments anorexigènes
sur la température rectale du Rat

TABEAU XXII

Nombre d'animaux	Produit	Dose mg/kg	Pointe thermique au temps (en minutes)	Variation en degrés C
32	dl-amphétamine	20	30	+ 1°85
6	" "	10	90	+ 0°50
12	d-amphétamine	20	90	+ 1°83
6	N-ethyl amphét.	20	30	- 1°57
6	phenmetrazine	40	90	- 2°20
6	"	20	90	- 0°36
6	diethylpropion	20	90	+ 0°65
6	phentermine	20	90	- 1°20
6	"	10	90	- 0°32
12	chlorphentermine	20	30	- 1°03
12	"	10	30	- 1°25
18	phenfluoramine	20	90	- 1°43
12	"	10	30	- 0°72

Légende du Tableau XXIII

Influence des médicaments anorexigènes
sur la température rectale du Lapin

TABLEAU XXIII

Produit de Référence	Dose en mg/kg	Variation de T°	Produit étudié	Dose en mg/kg	Variation de T°
dl-amphétamine	2	+ 1°2	N-ethylamphétamine	2	+ 0°7
" "	2	+ 0°55	Phenmetrazine	4	+ 0°4
" "	2	+ 0°6	diethylpropion	6	+ 0°7
" "	2	+ 0°7	phentermine	2	+ 0°8
" "	2	+ 0°7	chlorphentermine	4	+ 0°55
" "	2	+ 0°9	Phenfluoramine	2	+ 0°6

Conclusion

De ces résultats, il ressort que les variations observées chez le Rat n'ont pas toujours lieu dans le même sens, certains produits étant hyperthermisants et d'autres étant hypothermisants alors que tous sont anorexigènes.

L'action anorexigène de l'amphétamine pourrait être attribuée en partie à l'hyperthermie qu'elle provoque, mais dans ces conditions comment expliquer que des corps presque aussi actifs qu'elle, soient hypothermisants. Certes, le Rat possède, comme nous l'avons signalé, un système thermorégulateur rudimentaire et c'est peut-être pour cette raison que chez le Lapin, dont la régulation est plus précise, nous n'avons obtenu que des hyperthermies avec les corps étudiés.

Le problème reste posé, car c'est en fait à l'étage des centres hypothalamiques que les mesures devraient être faites. Un travail d'Andersson et Larsson (133) a montré que chez la Chèvre, le refroidissement des centres de la faim entraîne l'animal à se nourrir même à 41° de température rectale, le réchauffement de ces mêmes régions inhibe la prise de nourriture et provoque la soif. Ces faits sont évidemment en faveur de la théorie de Brobeck.

Légende du Tableau XXIV

Influence de la dl-amphétamine et de la Phenfluoramine
sur la glycémie veineuse du Rat.

b) Régulation glycémique

Le taux glycémique par lui-même ne semble pas constituer un élément de renseignement pour les centres hypothalamiques. Par contre, la différence de glycémie artério-veineuse (Δ glucose) est plus importante et constituerait l'information principale reçue par les centres (Théorie glucostatique de Mayer).

Si le Δ glucose est élevé l'organisme ressent la satiété, si il est faible ou nul, c'est la faim.

Nous avons recherché au cours des expériences suivantes l'influence des médicaments anorexigènes sur la glycémie du Rat.

Les premières expériences ont été réalisées sur des rats habitués à se nourrir pendant 7 heures diurnes (dans les conditions d'étude des propriétés anorexigènes). Le produit à étudier étant administré 30 minutes avant la présentation des mangeoires, les prélèvements de sang veineux ont été pratiqués 30 minutes après injection. La méthode de dosage est celle de Hajedorn-Jensen.

Les résultats suivants ont été obtenus avec des séries de 10 Rats. (Tableau XXIV).

TABLEAU XXIV

Produit administré voie I.P	Dose en mg/kg	Glycémie en grammes/litre $\pm$ erreur st.	Variation %
Sérum physiologique...	0,5 cm ³	1,28 $\pm$ 0,07	
dl-amphétamine.....	10 "	1,31 $\pm$ 0,08	+ 6 %
phenfluoramine.....	10 "	1,14 $\pm$ 0,04	- 11 %

Légende du Tableau XXV

Influence des médicaments anorexigènes
sur la glycémie artérielle du Rat

La deuxième série d'expériences a été pratiquée sur des Rats normaux, recevant les produits dans les mêmes conditions ; le prélèvement est fait sous anesthésie à l'éther à la carotide. La mesure de la glycémie est effectuée au moyen de l'auto-analyseur Technicon.

Le tableau XXV rend compte des variations de glycémie artérielle sous l'influence des médicaments anorexigènes.

TABLEAU XXV

Poids	Produit administré	Dose mg/kg (cc.)	Glycémie artér. en grammes/litre $\pm$ ES	Variation %	P
175	sérum physiол.	0,5	0,70 $\pm$ 0,03		
144	dl-amphétamine	5	0,63 $\pm$ 0,02	- 18,6	Limite de Sign.
157,5	chlorphentermine	15	0,87 $\pm$ 0,03	+ 24,2	S pour P < 0,01
172,5	sérum physiол.	0,5	0,80 $\pm$ 0,04		
189	dl-amphétamine	10	0,74 $\pm$ 0,02	- 7,5	Non Significat.
189	phenfluoramine	10	1,13 $\pm$ 0,05	+ 41	S pour P < 0,001
239	sérum physiол.	0,5	0,73 $\pm$ 0,02		
279	diethylpropion	15	0,78 $\pm$ 0,03	+ 6,8	Non Significat.
268	N-ethylamphétam.	15	0,95 $\pm$ 0,06	+ 30,1	S pour P < 0,01
197	sérum physiол.	0,5	0,71 $\pm$ 0,03		
198	phenmétrazine	30	0,80 $\pm$ 0,02	+ 11,2	S pour P < 0,05
206	phentermine	10	0,56 $\pm$ 0,02	- 21,2	S pour P < 0,01

S = significatif

Légende du Tableau XXVI

Influence de la dl-amphétamine et de la phenflucramine
sur la différence de glycémie artério-veineuse
(Δ glucose) du Rat anesthésié.

La troisième série d'expériences destinée à la mesure du Δ glucose fut alors mise en route et posa au début le problème technique du prélèvement simultané de sang artériel et veineux. Nous avons opéré sur des Rats anesthésiés à l'éthyluréthane sur lequel deux canules ont été disposées : l'une à la carotide droite, l'autre à la jugulaire gauche dans le sens du cerveau.

Les prélèvements étaient effectués avant injection, puis 30 minutes après administration intrapéritonéale des corps à étudier. Le dosage est fait à l'auto-analyseur Technicon.

Deux produits ont été étudiés :

- la dl-amphétamine à 5 mg/kg
- la phenfluoramine à 10 mg/kg.

Trois séries de 10 rats ont été mises en oeuvre et les résultats obtenus figurent au Tableau XXVI.

TABLEAU XXVI

Produit injecté	Glycémie avant traitement			Glycémie après traitement			Probabilité P
	Artère	Veine	Δ	Artère	Veine	Δ	
Sérum physiol.....	1,00	0,82	0,196	1,20	0,99	0,212	$0,6 < P < 0,7$ non significatif
dl-amphétamine..... 5 mg/kg I.P	1,03	0,84	0,186	1,23	0,97	0,26	$P < 0,05$ significatif
Phenfluoramine..... 10 mg/kg I.P	0,88	0,72	0,153	1,03	0,81	0,22	$P < 0,01$ significatif

Conclusion

D'après ces résultats les médicaments anorexigènes possèdent des actions variables sur la glycémie artérielle. La chlorphentermine, la N-éthylamphétamine et la phenfluoramine se sont montrés hyperglycémiant ; la phentermine, la dl-amphétamine sont un peu hypoglycémiantes et les autres corps sont sans action.

Les variations obtenues avec la dl-amphétamine et la phenfluoramine sur le Δ glucose sont significatives, mais nous n'avons étudié que ces deux corps vis-à-vis de cet indice de l'utilisation glucidique. L'étude du Δ glucose permet d'expliquer les résultats paradoxaux obtenus sur les glycémies veineuses car la glycémie artérielle varie plus.

Ces faits apportent des éléments favorables à la théorie de Mayer puisque l'amphétamine est susceptible d'élever le Δ glucose en diminuant parallèlement la consommation de nourriture.

Le glucose circulant semble avoir une grande importance si l'on en juge par les récents travaux d'Anand (134) qui ont montré que l'hyperglycémie entraîne une augmentation d'activité électrique du centre de la satiété et une diminution d'activité dans les centres latéraux. De plus Sharma (45) observe l'inhibition des contractions gastriques de la faim, parallèlement à l'augmentation de la glycémie et du Δ glucose et de l'activité des centres de la satiété.

c) Motilité gastro-intestinale

Sangster et Grossmann (35) ont montré chez le Chien que les contractions gastriques de la faim sont inhibées par l'amphétamine, ces contractions sont également inhibées chez le Rat par le froid, la chaleur, le glucagon et l'adrénaline (135). La vagotomie et la sympatectomie splanchnique n'influencent pas l'action anorexigène de l'amphétamine (76). Nous nous sommes demandé comment les médicaments anorexigènes agissaient sur la motilité gastro-intestinale à dose active sur la prise de nourriture. Les expériences suivantes ont été mises en oeuvre :

Légende du Tableau XXVII

Action des médicaments anorexigènes
sur le transit gastro-intestinal
du Rat.

Le transit intestinal du Rat est très rapide et il est nécessaire de minuter très exactement l'opération, d'autre part, il faut une série^{de} témoins traités au sérum physiologique à chaque fois.

Nous avons seulement recherché si les corps étudiés administrés à dose anorexigène modifient la propulsion gastro-intestinale.

Le tableau XXVII montre les inhibitions obtenues avec chaque produit.

TABLEAU XXVII

Produit administré	Dose en mg/kg	Pourcentage d'intestin traversé	Inhibition %
sérum physiologique	0,5 cc	51,1	
amphétamine dl	5	18,6	63,6
sérum physiologique	0,5 cc	47	
N-ethylamphétamine	10	3,2	93,2
sérum physiologique	0,5 cc	40	
metrazine	40	11,4	71,5
sérum physiologique	0,5 cc	42	
diethylpropion	10	27	36
sérum physiologique	0,5 cc	38,8	
phentermine	20	18,4	52,5
sérum physiologique	0,5 cc	49,5	
chlorphentermine	20	19,3	61
sérum physiologique	0,5 cc	48,5	
phenfluramine	10	13,2	72,5

Aux doses essayées tous les corps ralentissent le transit gastro-intestinal.

Conclusion

Si des influx centripètes d'origine nerveuse ou humorale proviennent du tractus gastro-intestinal en direction des centres, il se peut qu'ils soient inhibés par la diminution générale de l'activité motrice intestinale. L'action de l'amphétamine pourrait être attribuée partiellement à cet effet néanmoins Tainter (22) avait montré pour l'amphétamine que cette diminution du transit ne modifie pas apparemment la digestion ou l'assimilation de nourriture puisqu'il ne se produit pas de changement du poids sec des selles.

d) Sécrétion gastrique

Des travaux contradictoires de Nitescu chez le Chien (36) et de Bellomo chez l'Homme (37) concernent l'action de l'amphétamine sur la sécrétion gastrique ; le premier seul ayant démontré une inhibition. Nous avons entrepris une étude chez le Rat, de la sécrétion gastrique sous l'influence de l'amphétamine.

La mesure de la sécrétion gastrique chlorhydrique chez le Rat, effectuée en continu, donne des chiffres stables. La sécrétion induite par l'injection intraveineuse de chlorhydrate d'histamine à 1 mg/kg varie peu d'un animal à l'autre et cette sécrétion est reproductible au cours d'expériences durant 5-6 heures.

Chiffres obtenus avec 12 Rats :

diminution de pH : $2,25 \pm 0,1$ unités

temps au maximum de l'action : 46,4 minutes $\pm 3,4$

durée du retour au pH de départ : 142,5 min. $\pm 8,8$

Pour les corps étudiés plusieurs doses ont été injectées utilisant 3 animaux au total.

Le tableau XXVIII montre que des variations d'une unité de pH sont obtenues avec tous les produits, sauf la phenfluoramine, administrés I.V. à une dose anorexigène.

Légende du Tableau XXVIII

Influence des médicaments anorexigènes
sur la sécrétion gastrique du Rat.

TABLEAU XXVIII

Produit administré	Dose mg/kg	Variation de pH	Temps au maximum de la variation (minutes)	Durée totale de la sécrétion acide (minutes)
dl-amphétamine	5	- 0,7	50	60
	5	- 1,9	50	100
	10	- 1,2	20	40
d-amphétamine	5	- 1,2	40	50
	10	- 2,3	95	>185
	10	- 0,2	10	50
N-ethyl amphétamine	5	- 1	20	60
	5	- 0,6	40	60
	10	- 0,9	40	70
phenmetrazine	20	0		
	40	- 0,4	40	70
	50	- 0,9	50	>120
diethylpropion	8	- 0,4	60	70
	10	- 1,4	10	50
phentermine	5	- 0,4	30	60
	10	- 1,2	30	50
	10	- 1,3	5	30
chlorphentermine	5	- 0,8	30	40
	8	- 1,2	30	70
	10	- 1,9	30	80
phenfloramine	5	- 0,3	60	70
	10	- 0,4	30	60
	10	- 0,35	50	

Conclusion

L'amphétamine et la plupart des autres médicaments anorexigènes entraînent une hypersecrétion modérée lorsqu'ils sont administrés par voie veineuse. La sécrétion histaminique de suc gastrique (1 mg/kg) n'a pas été modifiée.

2) Interférences avec l'état du système nerveux central

a) Action des médicaments anorexigènes sur le système nerveux central

Les actions de l'amphétamine sur le système nerveux central sont bien connues (81) et une étude récente de Van der Shoot (136) sur les dérivés de la phenylisopropylamine a précisé les relations entre cette propriété et la structure chimique.

Nous avons étudié l'influence des 7 médicaments anorexigènes choisis sur :

- la motricité spontanée du Rat et de la Souris
- la coordination motrice de la Souris
- le sommeil réserpinique
- le réflexe conditionné d'évitement et l'apprentissage de ce réflexe
- la température corporelle du Rat et du Lapin.

1°) ACTIVITE MOTRICE SPONTANÉE

1 - Souris

A - Méthode de la cage tremblante

Les animaux ont été ici préalablement accoutumés à la cage d'expérience et comme il est nécessaire de les manipuler pour injecter les produits, les témoins reçoivent dans les mêmes conditions, une injection de sérum physiologique.

Légende du Tableau XXIX

Dose de médicaments anorexigènes
influençant l'activité spontanée
de la Souris.

Tous les corps étudiés se sont montrés excitants, sauf la phenfluoramine et la chlorphentermine. Les résultats comparés des deux méthodes sont rapportés à la même échelle aux figures XI et XII.

L'excitation induite est proportionnelle à la quantité de corps injectée jusqu'à une certaine dose au-dessus de laquelle des tremblements apparaissent et l'activité globale de l'animal diminue.

Ces faits sont connus et ont déjà été cités par Greenblatt et Osterberg (137).

B - Méthode des faisceaux lumineux croisés

Dans cette technique les Souris sont traitées avant d'être mises dans la boîte, les témoins recevant, comme toujours, du sérum physiologique; ces derniers s'habituent au nouvel environnement dans l'heure suivante (voir courbe témoin page 127).

On a obtenu ici avec les produits étudiés, à des doses du même ordre, des effets identiques.

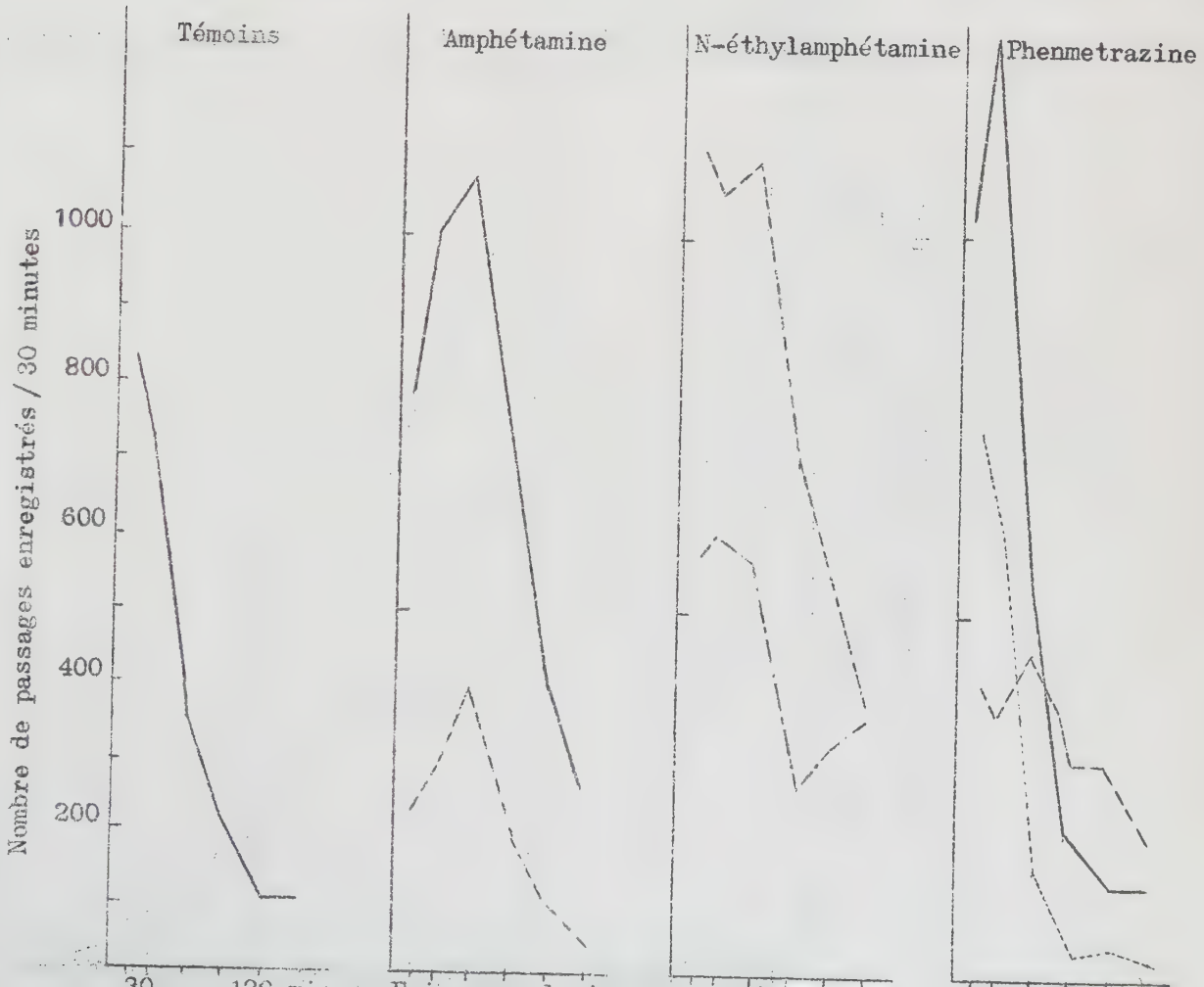
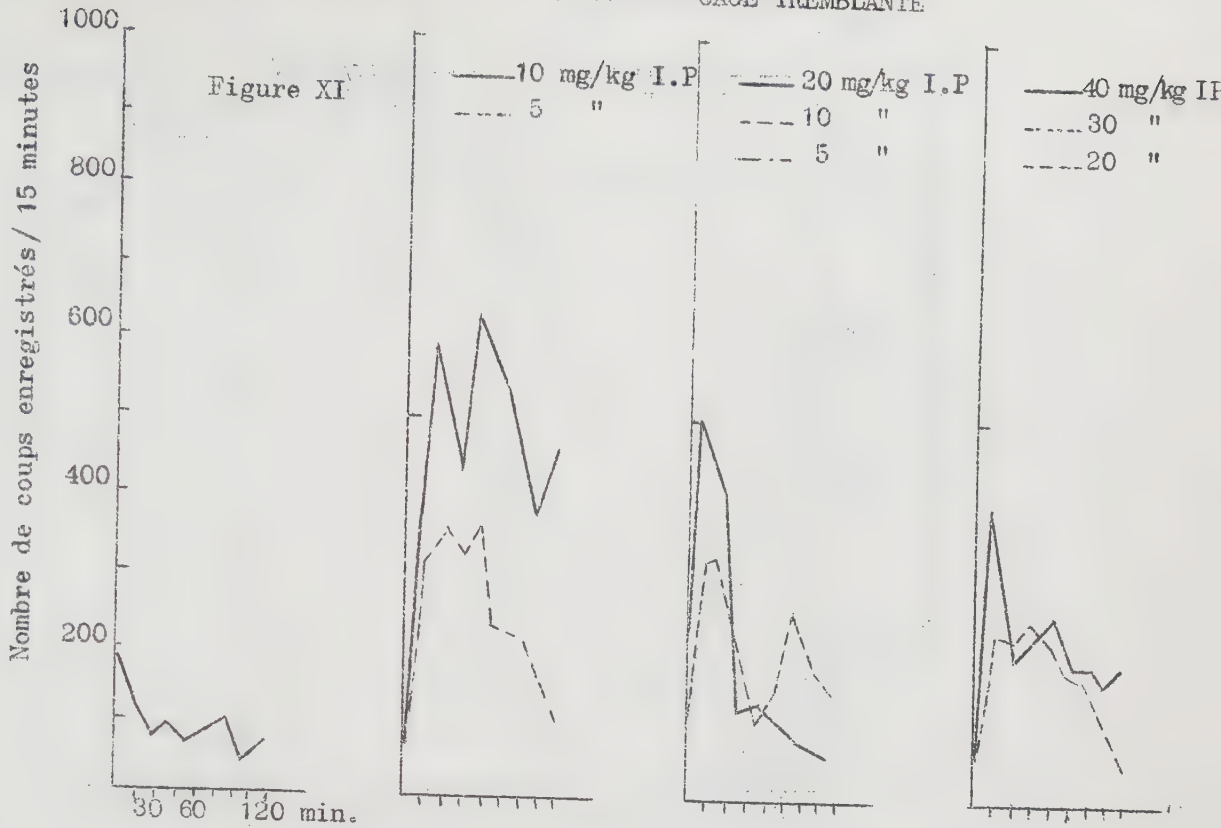
Les doses nécessaires pour obtenir une excitation d'intensité donnée (400 coups au compteur) sont énumérées au Tableau XXIX.

TABEAU XXIX

Produit administré	Cage tremblante Dose en mg/kg I.P (400 coups)	Faisceaux croisés Dose en mg/kg I.P (400 coups)
dl-amphétamine.....	5	5
N-ethylamphétamine.....	10	5
phenmetrazine.....	40	20
diethylpropion.....	40	20
phentermine.....	40	10
chlorphentermine.....	0	0
phenfluoramine.....	0	0

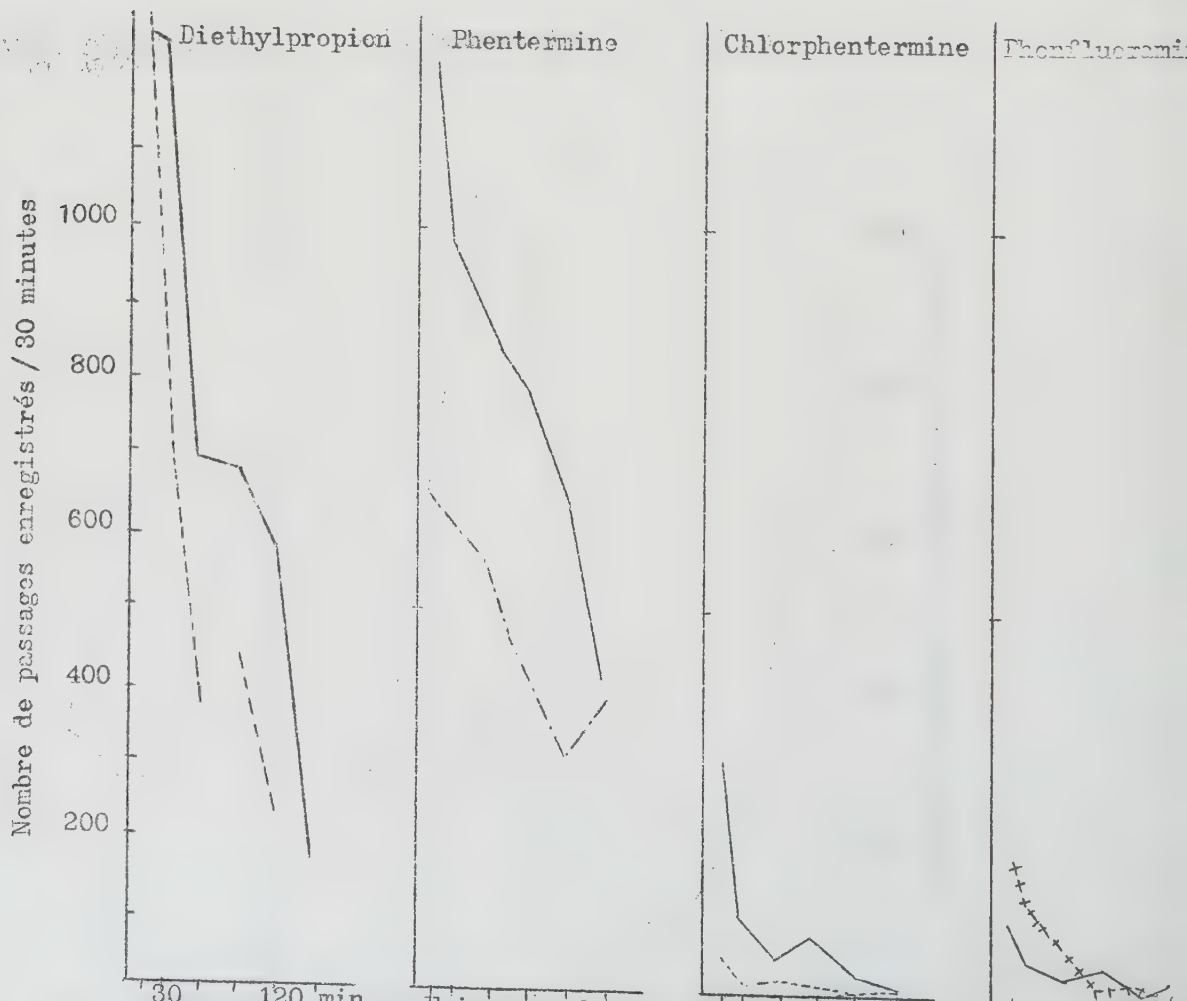
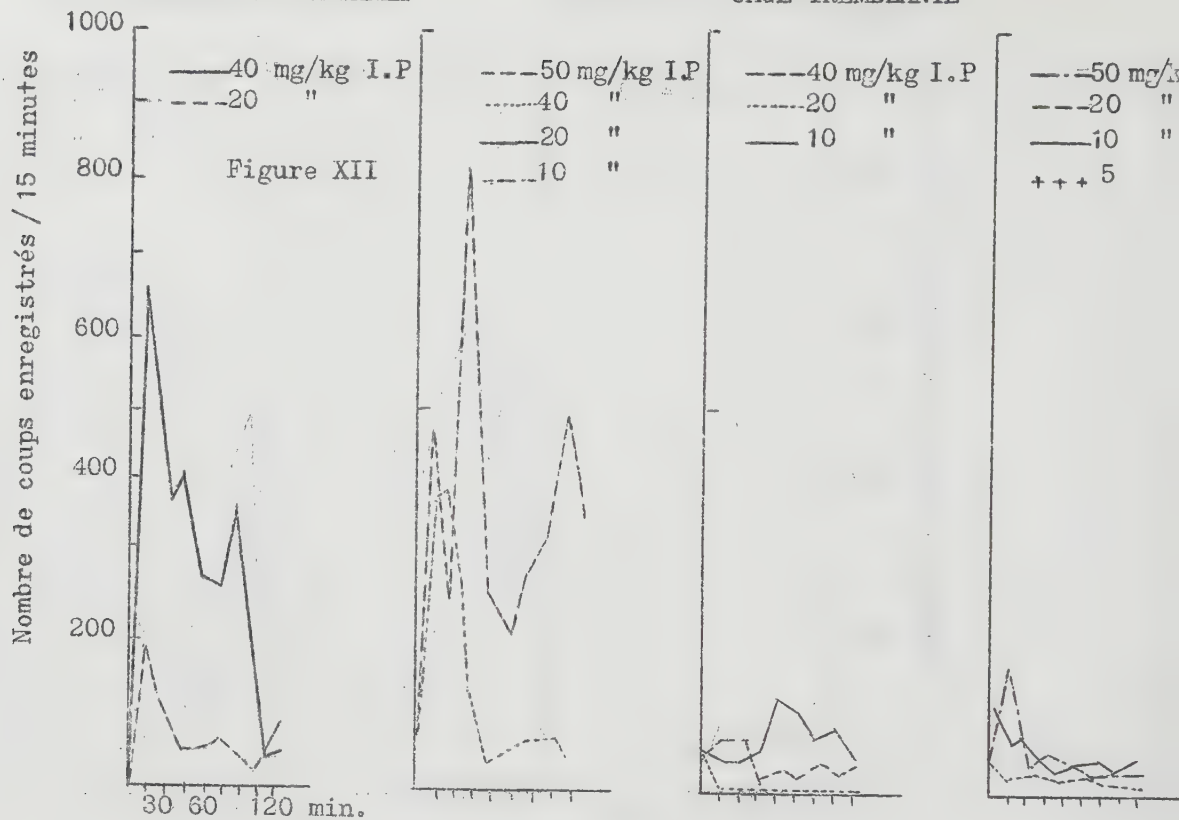
Légendes des Figures XI et XII

Variations de l'activité spontanée de Souris
sous l'influence de plusieurs doses de
médicaments anorexigènes.
Comparaison de deux méthodes de mesure.



ACTIVITÉ SPONTANÉE

CAGE TREMBLANTE



Légende du Tableau XXX

Doses de médicaments anorexigènes
influençant l'activité spontanée
du Rat.

2 - Rat

On a recherché pour chaque produit la dose susceptible d'entraîner chez tous les animaux une excitation enregistrable avec l'appareil utilisé. L'étude n'a pas été poursuivie au-delà d'une heure.

Les Rats ayant reçu le sérum physiologique et ayant été habitués préalablement à la cage n'ont pratiquement aucune activité spontanée aussi est-ce facile de rechercher la dose liminaire active.

TABLEAU XXX

Produit	Dose-seuil en mg/kg Voie S.C.
amphétamine.....	1,5
N-éthylamphétamine.....	8
phenmetrazine.....	7
diethylpropion.....	10
phentermine.....	6
chlorphentermine.....	0
phenfluoramine.....	0

La dose nécessaire pour obtenir l'effet excitant est plus importante pour les autres produits que pour l'amphétamine. Quant à la chlorphentermine et la phenfluoramine à des doses de 1 à 50 mg/kg, ils n'ont pas influencé le comportement des animaux dans ces conditions expérimentales. Un phénomène de zone s'observe ici avec le diethylpropion ; en effet, des doses supérieures à 20 mg/kg ne provoquent pas d'excitation, les Rats sont calmes, mais il semble hâtif d'en conclure comme Mellander (102) qu'il s'agit d'une dépression centrale.

Légende du Tableau XXXI

Influence des médicaments anorexigènes
sur la coordination motrice de la Souris.

2°) COORDINATION MOTRICE

Le tableau XXXI montre qu'aux différentes doses étudiées et dans les limites de temps choisies, la plupart des médicaments anorexigènes étudiés ne troublent pas cette épreuve d'équilibre. Seules l'amphétamine et la phenmetrazine entraînent des chutes.

TABLEAU XXXI

Produit administré	Dose en mg/kg	Pourcentage de souris incapables de se maintenir aux temps : (en minutes)			Observations
		10	20	60	
amphétamine	5	0	0	0	Animaux très excités
	10	0	0	100	
	20	0	0	100	
N-éthylamphétamine	10	0	0	0	"
	20	0	0	0	
phenmetrazine	20	0	0	16	"
	40	66	66		
diethylpropion	20	0	0	0	"
	30	0	0	0	
phentermine	10	0	0	0	"
	20	0	0	0	
chlorphentermine	10	0	0	0	Animaux calmes Anim.excités
	20	0	0	0	
	30	0	0		
phenfluoramine	10	0	0	0	Animaux calmes
	20	0	0	0	
	50	0	0		
sérum physiologique	0,5 cm ³	0	0	0	

Cette technique est également utilisée pour l'étude des dépresseurs du système nerveux central. Pour la chlorpromazine, la dose qui provoque la chute de 50 % des animaux est 6,5 mg/kg.

Légende du Tableau XXXII

Relation entre la dose d'amphétamine administrée
et l'effet anti-résérpine obtenu chez la Souris.

3°) EFFET ANALEPTIQUE - Test anti-réserpine

Des doses croissantes d'amphétamine antagonisent progressivement jusqu'à l'inhibition totale le ptosis réserpinique. Les scores suivants ont été obtenus :

TABEAU XXXII

Produit administré	Dose en mg/kg	Score
dl-amphétamine	0,2	2/20
"	0,5	3/20
"	1	7/20
"	2,5	15/20
"	5	19/20

Tous les corps étudiés se sont montrés antagonistes du ptosis réserpinique à des degrés plus ou moins intenses ; la dose qui inhibe de 50 % (score de 10/20) a été obtenue en traçant la courbe dose-action pour chaque produit (Figure XIII).

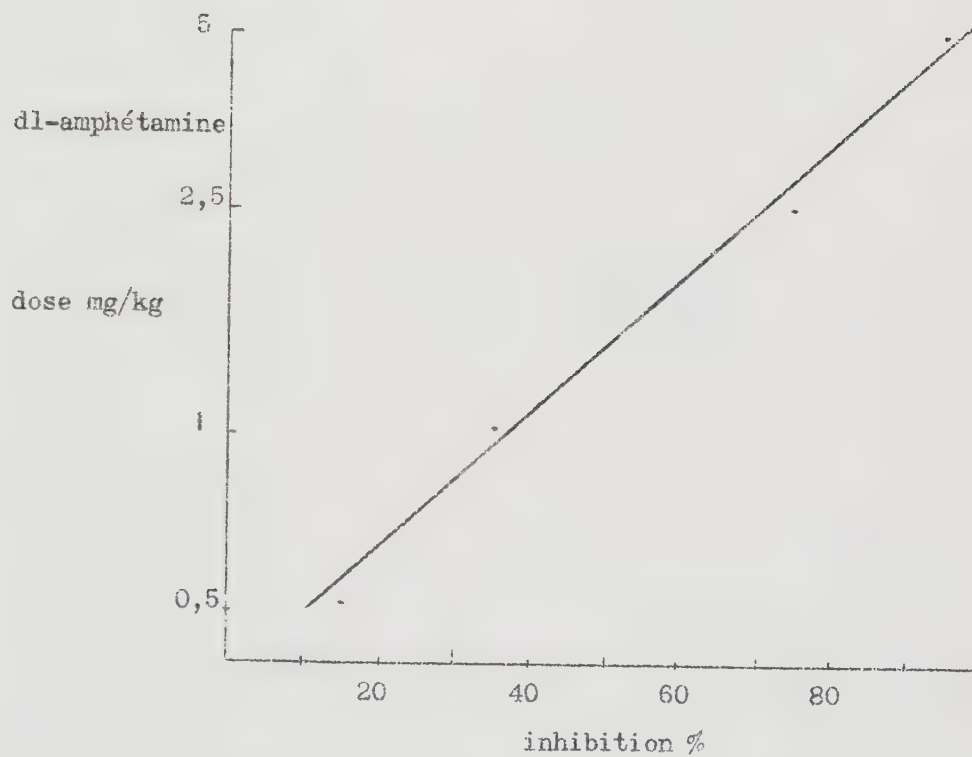
Légende de la Figure XIII

Graphique correspondant aux chiffres du Tableau XXXII.

Action antagoniste de l'amphétamine vis-à-vis
du ptosis résérpinique.

Figure XIII

TEST ANTIRESERPINE



Légende du Tableau XXXIII

Dose antagoniste du ptosis réserpinique
de chacun des médicaments anorexigènes
étudiés.

Une proportionnalité entre l'effet analeptique et la dose injectée a été observée pour tous les produits sauf la chlorphentermine et la phenfluoramine. Pour ces deux derniers on n'a jamais pu dépasser des inhibitions de 50 - 60 % même aux doses de 30 mg/kg, il s'agit donc d'un antagonisme partiel quantitativement difficile à évaluer.

TABLEAU XXXIII

Produit injecté	Dose inhibitrice 50 % en mg/kg
dl-amphétamine	1,45
N-ethylamphétamine	5
phenmetrazine	12,5
diethylpropion	11,5
phentermine	10

4°) REFLEXE CONDITIONNÉ AU SON

1 - L'amphétamine à dose anorexigène et excitante ne modifie pas le pourcentage des réponses conditionnées au son chez le Rat.

Tous les corps étudiés sauf la phenfluoramine sont également sans action aux doses suivantes :

dl-amphétamine	: 5 mg/kg
N-ethylamphétamine	: 15 "
phenmetrazine	: 30 "
diethylpropion	: 15 "
phentermine	: 10 "
chlorphentermine	: 15 "

Les mesures ont été faites 30 et 90 minutes après injection S.C.

En ce qui concerne la phenfluoramine, les pourcentages d'inhibition de la performance ont été les suivants :

	30 min.	60 min.	90 min.
5 mg/kg	24 %	10 %	16 %
10 "	28 %	11 %	11 %
20 "	74 %	50 %	40 %

2 - L'amphétamine à dose appropriée favorise l'acquisition du réflexe conditionné d'évitement.

La dose optimale d'amphétamine est de 1 mg/kg (Figure XIV).

Tous les produits étudiés ont été administrés à 2 mg/kg avant trois sessions d'apprentissage comprenant chacune 10 stimulations espacées de 20 minutes.

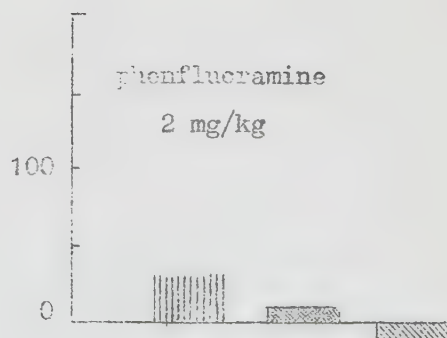
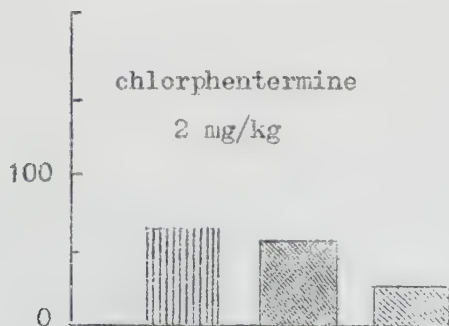
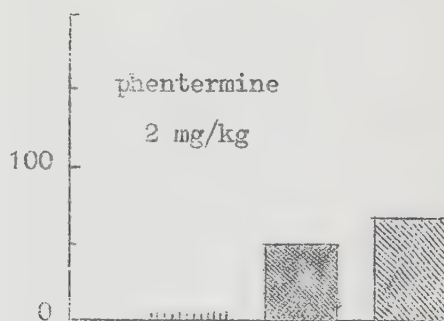
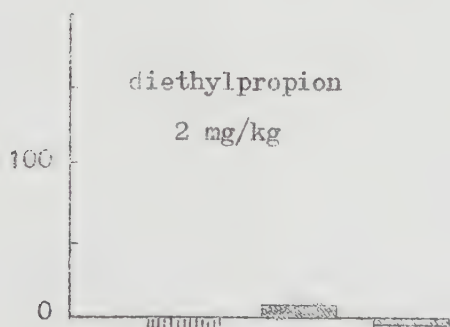
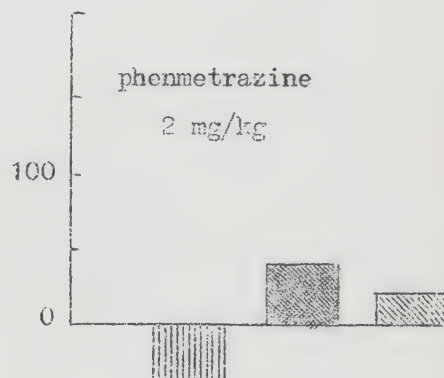
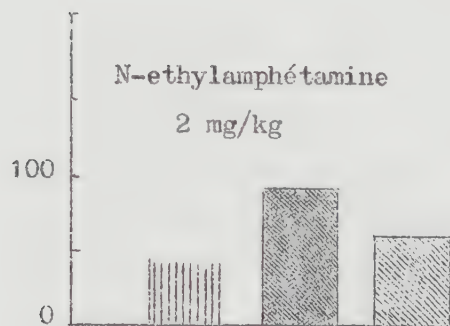
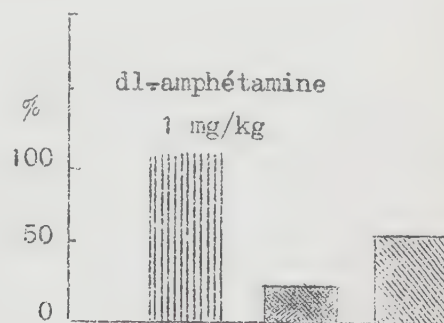
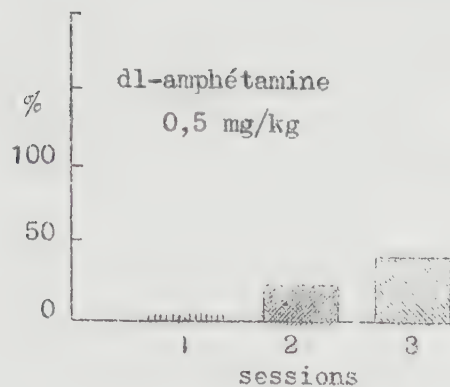
Trois corps se sont avérés inactifs : la phenfluoramine, le diethylpropion et la phenmetrazine, par contre pour tous les autres à cette dose une amélioration sensible de la performance est obtenue. Figure XIV.

Légende de la Figure XIV

Amélioration de la performance réalisée par des
rats au cours de l'apprentissage du réflexe de
fuite sous l'influence de médicaments anorexigènes.

(Dans les conditions décrites page 37)

Figure XIV
Temps d'apprentissage du réflexe de fuite
amélioration % de la performance



Légende du Tableau XXXIV

Récapitulation des résultats obtenus avec les
médicaments anorexigènes au cours de l'étude
de leur action sur le système nerveux central
du Rat et de la Souris.

5°) TEMPERATURE CORPORELLE DU RAT ET DU LAPIN

Les chiffres obtenus chez ces deux espèces figurent au § III - 1. Tous les corps étudiés provoquent une hyperthermie chez le lapin alors que seuls l'amphétamine et le diethylpropion élèvent la température rectale du Rat. Les autres corps sont hypothermisants chez le Rat.

Conclusion

Le tableau XXXIV résume les résultats obtenus au cours de l'étude sur le système nerveux central (la dose administrée est la dose active sur la prise de nourriture).

TABEAU XXXIV

	Activité spontanée		Coordin. motrice	Réflexes conditionnés - Rat		Température corporelle		Anti-résérpine
	Souris	Rat		Acquis	Apprent.	Rat	Lapin	
dl-amphétamine.....	↗	↗	↘	0	amélioré +	↗	↗	antagonisme
N-ethylamphétamine.....	↗	↗	0	0	+	↘	↗	"
phenmetrazine.....	↗	↗	↘	0	0	↘	↗	"
diethylpropion.....	↗	↗	0	0	0	↗	↗	"
phentermine.....	↗	↗	0	0	+	↘	↗	"
chlorphentermine.....	0	0	0	0	+	↘	↗	antagon. partiel
phenfluoramine.....	0	0	0	Inhib.	0	↘	↗	"

b) Action des stimulants du système nerveux central sur la prise de nourriture chez le Rat.

Les Rats utilisés pour cette série d'expériences étaient adaptés aux repas diurnes de 9 heures à 16 heures, dans les conditions déjà décrites. Les administrations des drogues ont lieu par voie intrapéritonéale ou buccale 30 minutes avant la présentation du régime. Dans des cas particuliers les drogues ont été administrées la veille (inhibiteurs de la monoamine oxydase).

On a observé le comportement des rats visuellement puisqu'il ne s'agit pas ici de démontrer les propriétés excitantes déjà connues de ces corps.

- Stimulants proprement dits.

Tous les corps étudiés ont inhibé la prise de nourriture chez le Rat. Les chiffres du tableau XXXV montrent que la dose active est en général très supérieure à la dose simplement excitante.

Légende du Tableau XXXV

Action de stimulants du système nerveux central
sur la prise de nourriture du Rat.

TABLEAU XXXV

Produit administré	Dose en mg/kg	Consommation de régime en gr.				Comportement
		2 h.	Variat. %	7 h.	Variat. %	
Témoins		9,16 ± 0,5		19,8 ± 0,7		
Ritaline	10	8,31	- 9,2	17,87	- 9,8	Excitation
"	20	7,26	-20,7	20,50	+ 3,4	"
Témoins		11,43 ± 0,4		19 ± 0,8		
Ritaline	40	0,05	-99	14,2	-25,3	Excitation +++
Témoins		12,22 ± 0,9		21,85 ± 0,8		
Katovit	10	7,7	-37	17,65	-19,2	Excitation +++
"	20	0,35	-97	10,45	-52	"
Témoins		10,8 ± 0,5		19,49 ± 1		
Cocaïne	20	9,07	-16	20,44	+ 5	Excitation ++
Témoins		14,47 ± 0,7		19,03 ± 0,9		
Cocaïne	30	8,1	-44	17,4	-29	"
Témoins		12,24 ± 0,5		20 ± 0,65		
Cocaïne	40	1,88	-84,6	15,06	-20	"
Témoins		9,05 ± 0,1		17,63 ± 0,64		
Ephédrine	30	2,94	-67	13,9	-21	
Témoins		9,54 ± 0,6		18,16 ± 0,8		
Caféine (benzoate)	50	6,42	-32,7	14,92	-17,8	Lég.excit.
"	100	2,86	-70	9,89	-45,5	" "

Légende du Tableau XXXVI

Action de l'Imipramine et de l'Iproniazide
sur la prise de nourriture du Rat

- Thymoleptiques.

L'imipramine aux deux doses où nous l'avons essayée n'a pas entraîné de variations significatives de la prise de nourriture. A la dose de 30 mg/kg, les Rats étaient légèrement excités. Tableau XXXVI.

- Inhibiteurs de la monoamine oxydase.

L'iproniazide injectée à des doses actives sur les catécholamines cérébrales provoque une inhibition nette de la prise de nourriture - Tableau XXXVI. Ces résultats confirment ceux de Spengler (138).

TABLEAU XXXVI

Produit administré	Dose en mg/kg	Consommation de régime en grammes				Comportement
		2 h.	Variat. %	7 h.	Variat. %	
Témoins		12,3 ± 0,5		20 ± 0,65		
Imipramine	15	11,16	- 9,2	18,76	- 6,2	0
"	30	9,97	-19	17,64	-18	Légère excitation
Témoins		10,56 ± 0,5		19 ± 0,7		
Iproniazide 16 h. avant	50	5,04	-52,2	12,9	-32	0
Témoins		9,6 ± 0,5		19,5 ± 0,8		
Iproniazide 16 h. avant	100	6,3	-34,4	13,5	-30,8	0

Légende du Tableau XXXVII

Action du Phenobarbital sur la prise de
nourriture du Rat

c) Action des dépresseurs du système nerveux central sur la prise de nourriture chez le Rat.

Ces expériences ont été réalisées dans les mêmes conditions que les précédentes sur les stimulants.

- Hypnotiques.

On a choisi le phénobarbital comme représentant de cette série. Administré à 5 rats à la dose de 60 mg/kg, il a entraîné une augmentation de la consommation de régime sans modifier le comportement de façon visible.

Des doses supérieures de phénobarbital entraînent le sommeil et inhibent évidemment la prise de nourriture pendant la durée du sommeil.

Le Tableau XXXVII suivant rend compte de ces variations.

TABLEAU XXXVII

Produit administré	Dose en mg/kg	Consommation de régime en grammes				Comportement
		2 h.	Variat. %	7 h.	Variat. %	
Témoins sérum physiol.		9,16 ± 0,5		19,8 ± 0,7		
Phénobarbital	60	13,3	+ 44,5	23,20	+ 16,2	0

- Tranquillisants majeurs - Neuroleptiques.

- Chlorpromazine

Les effets obtenus varient en fonction de la dose administrée.

2 mg/kg augmentent la prise de nourriture sans modifier le comportement du Rat.

5 mg/kg dépriment l'animal sans modifier beaucoup la prise de nourriture.

Légende du Tableau XXXVIII

Action de la Chlorpromazine sur la prise de
nourriture du Rat.

10 mg/kg dépriment beaucoup l'animal et inhibent franchement la prise de nourriture.

Ces résultats sont exprimés au Tableau XXXVIII.

TABLEAU XXXVIII

Produit administré	Dose en mg/kg	Consommation de régime en grammes				Comportement
		2 h.	Variat. %	7 h.	Variat. %	
Chlorpromazine	2	15,73	+ 40,4	20,7	+ 25,7	Normal
sérum physiol.	0,5 cc	11,2 ± 0,5		21,23 ± 0,8		
Chlorpromazine	5	10,35	- 15,3	23,90	+ 8,9	Déprimés +
sérum physiol.	0,5 cc	12,22 ± 0,8		21,93 ± 0,8		
Chlorpromazine	10	1,54	- 83,1	11,88	- 40	Très Déprimés +++
sérum physiol.	0,5 cc	9,16 ± 0,5		19,8 ± 0,7		

- Résérpine

Cet alcaloïde sous forme d'ascorbate fut injecté selon trois modalités différentes à des séries de 5 Rats.

1) 5 mg/kg sont injectés 16 heures avant la présentation des mangeoires.

De nouvelles mesures ont été également poursuivies 2 jours et 3 jours après cette dose unique de Résérpine.

Nous avons observé (Tableau XXXIX) une inhibition de la prise de nourriture correspondant à la dépression générale, mais à mesure que l'animal récupère son état initial la consommation redevient normale.

2) Traitement journalier de 10 γ /kg

Pendant les 12 jours de traitement nous n'avons observé que de faibles variations de la quantité consommée (Tableau XXXIX).

3) Traitement journalier de 0,5 mg/kg

C'est au moment où la dépression devient visible que le fléchissement de la prise de nourriture s'accuse, c'est-à-dire au 7ème jour. Après 12 jours de traitement les Rats sont très déprimés et ne mangent plus que 20 % de ce qu'ils mangeaient avant le traitement (Tableau XXXIX).

.....

Légende du Tableau XXXIX

Action de différentes doses de Résérpine
sur la prise de nourriture du Rat

TABEAU XXXIX

Produit administré	Dose en mg/kg	Consommation de régime en grammes				Comportement
		2 h.	Variat. %	7 h.	Variat. %	
Sérum physiol.	0,5 cc.	9,96 ± 0,5		17 ± 0,6		
Résérpine	5					
16 h. après		4,16	-58,2	6,6	-61	Dépression Ptosis
40 h. après		9,76	0	15,7	- 7,8	Subnormaux
64 h. après		10,23	+ 2,4	15,75	- 7,6	Normaux
Sérum physiol.	0,5 cc.	11,1 ± 0,5		19,4 ± 0,6		
Résérpine	10 γ/jour					
Après 3 j.		11,65	0	21,72	+ 12	Rien de visible
Après 12 j.		9,86	-11,2	20,70	+ 6,7	"
Sérum physiol.	0,5 cc.	9,9 ± 0,4		18,53 ± 0,6		
Résérpine	0,5/jour					
Après 3 j.		7,9	-20,2	17,53	- 5,3	Rien de visible
Après 12 j.		2	-79,8	4,13	-77	Déprimés +++

Légende du Tableau XL

Action du Méprobamate et du Librium
sur la prise de nourriture du Rat

- Tranquillisants mineurs.

a) Méprobamate. (Tableau XL)

Administré par voie buccale ce médicament même à la dose de 200 mg/kg n'a pas modifié le comportement du Rat de façon visible. Par contre la quantité de nourriture consommée par les animaux traités est augmentée.

b) Méthaminodiazepoxide. Librium. (Tableau XL)

Administré à dose non dépressive par voie I.P ce médicament augmente considérablement la consommation de nourriture, à dose dépressive c'est l'inverse et l'on observe une diminution.

TABLEAU XL

Produit administré	Dose en mg/kg	Consommation de régime en grammes				Comportement
		2 h.	Variat. %	7 h.	Variat. %	
Sérum physiol.	0,5 cc	12,14 $\pm$ 1		21,42 $\pm$ 0,8		Rien de visible
Méprobamate	200	16,3	+ 34,2	21,21	0	
Sérum physiol.	0,5 cc	9,16 $\pm$ 0,5		19,8 $\pm$ 0,7		
Librium	20	13,64	+ 49	22,84	+15,4	
Sérum physiol.	0,5 cc	9 $\pm$ 0,5		17,63 $\pm$ 0,6		Dépression ++
Librium	40	2,35	- 74	12,5	- 29	

d) Conclusions

Selon Boissier (107) les actions anorexigènes et psychoanaleptiques sont indissociables. Il ne nous semble pourtant pas que l'activité anorexigène soit nécessairement liée à une stimulation du système nerveux central. Les derniers médicaments anorexigènes ont justement permis de mettre en doute la relation obligatoire entre les deux effets (104-139). Tous les excitants étudiés sont anorexigènes mais loin s'en faut pour que l'intensité de l'excitation corresponde à celle de l'anorexie. D'autre part, les dépresseurs du système nerveux central n'inhibent la prise de nourriture qu'à dose hypnotique ou tranquillisante, alors que les doses inférieures inactives sur le comportement général augmentent la consommation.

L'étude que nous avons effectuée sur les actions centrales des anorexigènes montre l'hétérogénéité pharmacologique de ces corps, opposée à leur homogénéité chimique.

Il nous semble actuellement impossible de lier tel ou tel état du système nerveux central à l'anorexie médicamenteuse, le mécanisme de cette action apparaissant comme plus spécifique.

3) Possibilité d'une médiation chimique

Soulairac en 1958 (1) avait évoqué des mécanismes neurohumoraux de fonctionnement des centres hypothalamiques de la faim. Les centres ventromédians seraient sensibles à l'adrénaline et les aires latérales à l'acétylcholine. Des travaux récents de ce même auteur (49) suggèrent une fois de plus l'existence de phénomènes cholinergiques et adrénergiques dans la régulation nerveuse de la faim.

De même Forssberg et Larsson (140) admettent que le sens de la faim peut être coordonné par un mécanisme cholinergique.

Une série d'expériences très intéressantes réalisées sur des rats porteurs de canules implantées dans l'hypothalamus ont montré que le dépôt "in situ" de certains réactifs modifient la prise de nourriture.

Grossmann (41-141) dépose dans l'hypothalamus de rats rassasiés de l'adrénaline et de la noradrénaline et observe une augmentation de la quantité de régime consommée ; l'acétylcholine et le carbachol stimulent la prise de boisson et diminuent la prise de nourriture. L'auteur conclut à la réalité de phénomènes cholinergiques et adrénergiques au niveau des centres.

Cette technique de canules implantées dans le cerveau a permis à Herberg (63) et Epstein (62) d'injecter dans les centres du glucose. Ces deux auteurs ne sont pas d'accord, le premier seul trouvant le glucose inhibiteur de la prise de nourriture.

L'interférence de l'amphétamine avec des mécanismes neurohumoraux ne semble pas aujourd'hui impossible, d'après les travaux de Sanon et Vogt (142), d'Axelrod (143), de Weil-Malherbe (144), de Mac Lean (145) qui ont montré les diminutions de la noradrénaline cérébrale sous l'influence de l'amphétamine, et des inhibitions de la pénétration de noradrénaline dans l'hypothalamus sous l'influence de l'amphétamine. L'amphétamine peut donc interférer avec le métabolisme des catécholamines cérébrales.

a) Action des sympathicolytiques sur l'anorexie amphétaminique

Nous avons choisi deux antagonistes des actions sympathicomimétiques α : la Dibenamine et la Chlorpromazine ; et un antagoniste des actions sympathicomimétiques β : le Dichloroisoproterenol (DCI). Ces corps ont été administrés à l'animal 30 minutes avant l'injection d'amphétamine et leur action propre sur la prise de nourriture déterminée quelques jours avant à la même dose.

Les résultats du tableau XLI montrent :

1) que l'excitation amphétaminique est antagonisée par les adrénolytiques α seuls ;

2) que l'anorexie amphétaminique est antagonisée par les adrénolytiques α et β . Le DCI entraîne même une inversion des effets car une hyperphagie très importante a lieu.

Ces résultats concordent avec ceux de Van der Shoot (136) qui avait montré que chez la souris la Dibenamine seule antagonisait l'excitation amphétaminique. Tripod (146) obtenait des effets identiques.

D'autre part, il apparaît depuis les travaux de Munoz et Goldstein (147) que les adrénolytiques peuvent exercer des actions centrales antagonistes des effets électro-encéphalographiques de l'amphétamine ; ce qui amena ces auteurs à penser à l'existence de mécanismes adrénergiques centraux.

b) Action des parasympathicolytiques sur l'anorexie amphétaminique.

L'atropine par elle-même inhibe la prise de nourriture chez le Rat Schmidt (27) quant à son action sur l'excitation amphétaminique, il a été démontré par Tripod (146) qu'il s'agissait d'une potentialisation.

Dans nos expériences nous avons retrouvé les résultats de Schmidt observant à cette dose une excitation des Rats ! L'atropine administrée préalablement aux Rats n'influence pas l'anorexie amphétaminique, pas plus que l'excitation. (Tableau XLI).

Légende du Tableau XLI

Influence de divers médicaments sur l'anorexie
amphétaminique chez le Rat :

Atropine

Dibenamine

Dichloroisoproterenol

Iproniazide

Librium

Chlorpromazine

TABLEAU XLI

Produit administré	Dose en mg/kg	Consommation de régime en grammes				Comportement
		2 h.	Variat. %	7 h.	Variat. %	
Témoins		9,05 ± 0,5		17,63 ± 0,34		
dl-amphétamine	10	0,14	- 98,4	9,1	- 48,3	Excitation +++
atropine	5	1,16	- 87,1	13,4	- 24	
amphétamine + atropine	10 + 5	0,14	- 98,4	9,94	- 43,6	Excitation +++
Témoins		10,8 ± 0,5		19,5 ± 0,8		
Dibenamine	5	12,72	+ 17,6	24,62	+ 26,3	
Témoins		9,93 ± 0,6		18,21 ± 0,9		
dl-amphétamine	10	1,05	- 89,4	13,37	- 26,5	Excitation +++
Dibenamine + amphétamine	5 + 10	14,54	+ 46,4	24,22	+ 33	Excitation +
Témoins		9,6 ± 0,4		19,3 ± 0,6		
dl-amphétamine	10	3,16	- 67	16,06	- 16,8	Excitation ++
DCI (Dichloro-isoproterenol)	10	8,1	- 15,6	21,35	+ 10,6	Rien de visible
amphétamine + DCI	10 + 10	20,57	+114,2	25,64	+ 32,9	Excitation ++
Témoins		9,13 ± 0,6		15,36 ± 0,76		
dl-amphétamine	10	2,08	- 77,2	5,84	- 61,9	Excitation ++
Iproniazide (16 h. avant) + amphétamine	100 + 10	0	-100	0,6	- 99,6	Excitation +++

TABLEAU XLI (suite)

Produit administré	Dose en mg/kg	Consommation de régime en grammes				Comportement
		2 h.	Variat. %	7 h.	Variat. %	
Témoins		9,16 ± 0,5		19,8 ± 0,7		
dl-amphétamine	10	0,12		11,9		
Librium	20	13,64		22,84		
amphétamine + Librium	10 + 20	1,24		10,70		
Témoins		12,22 ± 0,9		21,93 ± 0,8		
dl-amphétamine	10	0,2	- 99	15,50	- 29,3	
Chlorpromazine	5	10,35	- 15,3	23,90	+ 8,5	
amphétamine + chlorpromazine	10 + 5	11,40	- 6,7	18,90	- 13,8	
Témoins		11,21 ± 0,5		21,23 ± 0,8		
chlorpromazine	2 + 5	4,70	- 59,8	9,57	+ 54	Excitation +++
amphétamine + chlorpromazine	5 + 5	10,43	- 6,9	15,97	- 24,7	Excit. = 0 calme

c) Action d'un inhibiteur de la monoamine oxydase sur l'anorexie
amphétaminique.

Les actions propres de l'Iproniazide sur la prise de nourriture du Rat, ont été étudiées précédemment (page 148). Dans les conditions où les catécholamines cérébrales varient, l'Iproniazide entraîne une inhibition de la quantité consommée.

Dans ces expériences, l'Iproniazide a été également injectée la veille (16 heures avant) et l'amphétamine comme d'habitude 30 minutes avant la présentation du régime. Nous assistons dans ces conditions à une potentialisation des effets anorexigènes et stimulants de l'amphétamine. Tableau XLI. Ces résultats sont en accord avec ceux récemment publiés de Spengler (138).

d) Conclusion

Ces résultats tendent à confirmer l'existence d'une médiation adrénergique de l'anorexie amphétaminique. Mantegazza (97) a montré que la Dopa en présence d'Iproniazide est susceptible de diminuer la prise de nourriture et d'exciter le Rat, en analogie avec les effets de l'amphétamine. De plus, l'hypothèse formulée sur la base de preuves indirectes fournies par l'amphétamine d'un mécanisme régulateur de la faim, sensible à une neurohormone adrénergique est fortifiée par les essais de Mantegazza pratiqués avec un précurseur des catécholamines.

Van der Shoot (136) évoque lui aussi une composante adrénergique des actions excitantes de l'amphétamine, soit par action directe sur des récepteurs hypothétiques du cerveau, soit par libération de catécholamines dans le système nerveux central, ce qui transposerait les théories de Burn (148) au système nerveux central. Il nous semble difficile d'admettre cette seconde possibilité car dans des conditions de déplétion des catécholamines par traitement à la réserpine, l'amphétamine ne devrait plus être excitante, ce qui n'est pas le cas. Il faut donc chez l'animal réserpiné, considérer qu'il s'exerce des actions directes à la différence de la cocaïne (149).

Certes, les actions centrales des adrénolytiques ne sont pas définitivement établies, mais on peut espérer que les choses se passent au niveau central comme à la périphérie.

Il n'est pas possible d'incriminer formellement le taux plus élevé des catécholamines cérébrales après iproniazide, dans la potentialisation des effets excitants et anorexigènes de l'amphétamine, car il existe en effet de multiples possibilités différentes telle que l'inhibition de systèmes enzymatiques destructeurs de l'amphétamine.

§ IV - LES AUTRES PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES DES MEDICAMENTS ANOREXIGENES

Nous avons complété les études précédentes par la détermination de la toxicité des produits étudiés. Puis nous avons mis en oeuvre des expériences concernant les actions sympathicomimétiques des médicaments anorexigènes:

- activité mydriatique sur la pupille de la Souris
- activité hypertensive sur la pression artérielle du Rat
- activité diurétique chez le Rat
- activité anti-amino oxydasique in vitro
- activité spasmolytique sur la fibre lisse intestinale ou utérine in vitro.

1) Toxicité aiguë

Depuis les travaux de Chance (150) on sait que la toxicité de l'amphétamine est beaucoup plus grande, lorsque les Souris sont confinées par groupes de 5 ou 10 dans une cage. D'autres facteurs tels que la température ambiante, le nombre d'animaux par cage et les dimensions de la cage ont aussi de l'importance (151, 152, 153).

De plus certaines souches de Souris sont insensibles aux variations précédemment citées (154).

Les expériences ont été effectuées sur deux souches de Souris dans les conditions strictes précisées au chapitre Méthodes.

a) Souche N.M.R.I.

La première détermination de léthalité fût réalisée en même temps chez des Souris isolées et des Souris groupées. Les résultats figurant au Tableau XLII montrent clairement que cette souche de Souris est insensible au facteur d'isolement.

Légende du Tableau XLII

Comparaison des DL 50 de la dl-amphétamine obtenues
chez des Souris NMRI groupées d'une part et isolées
d'autre part.

TABLEAU XLII

Détermination de la DL 50 du sulfate de dl-amphétamine

Nombre d'animaux	Dose en mg/kg	Voie d'administr.	Nombre de morts				DL 50
			3 h.	24 h.	48 h.	%	
10	78	I.P.	0	0	0	0	Souris Groupées
"	101,5	"	0	2	0	20	
"	132	"	2	0	0	20	
"	171,5	"	10	0	0	100	
							128,4 (151,6-108,8)
10	78	I.P.	0	0	0	0	Souris Isolées
"	101,5	"	0	2	0	20	
"	132	"	2	0	0	20	
"	171,5	"	10	0	0	100	
							128,4 (151,6-108,8)

Dans ces conditions les DL 50 des corps étudiés furent déterminées.

Voie intra-péritonéale

N-éthylamphétamine = 104,1 mg/kg (126 - 89,9)
 Phenmétrazine = 120 mg/kg (215 - 154,2)
 Diethylpropion = 179,2 mg/kg (196,7 - 163,2)
 Phentermine = 94,7 mg/kg (98,8 - 90,7)
 Chlorphentermine = 141,1 mg/kg (160,85 - 121,1)
 Phenfluoramine = 130,9 mg/kg (142,8 - 120)

Légende du Tableau XLIII

Comparaison des DL 50 des médicaments anorexigènes
obtenues chez des Souris Swiss groupées d'une part
et isolées d'autre part

b) Souche SWISS.

Les différences de toxicité observées en fonction de l'isolement et du groupement des Souris quoiqu'inexpliquées sont néanmoins importantes. La souche SWISS est réputée sensible à ces facteurs, aussi les DL 50 des différents corps ont été déterminées d'une part chez la Souris isolée et d'autre part chez les Souris groupées. (Tableau XLIII).

TABIEAU XLIII

Produit administré	DL 50 Voie I.P mg / kg Souris isolées	DL 50 Voie I.P mg / kg Souris groupées	Rapport
			DL 50 (Souris isolées) DL 50 (Souris groupées)
amphétamine	130	19,5	6,7
phenmétrazine	182	105	1,73
éthylamphétamine	100	63	1,59
diéthylpropion	150	155	0,97
phentermine	151	80	1,89
chlorphentermine	165	110	1,50
phenfluoramine	110	90	1,22

Description de l'intoxication.

Les symptômes observés au cours des épreuves de toxicité chez la Souris sont du type amphétaminique.

La succession des accidents s'opère en trois phases chronologiques de plus en plus rapprochées à mesure que la dose augmente.

1 - Quelques minutes après l'injection les animaux sont très agités, et courent en tous sens dans la boîte. Une hyperexcitabilité est évidente, caractérisée par des mouvements défensifs fréquents à l'égard de leurs congénères. Dans l'ensemble l'agitation est coordonnée, mais discontinue.

2 - Des tremblements apparaissent accompagnés de pilo-érection.

3 - Finalement, l'animal entre en convulsions cloniques et toniques souvent accompagnées de cris et de salivation. Ces convulsions peuvent être déclenchées par des bruits ou la manipulation. Avant la mort on observe une dyspnée accompagnée ou non de coma.

Seuls deux produits : chlorphentermine et phenfluoramine n'offrent pas dans le tableau de l'intoxication la phase d'excitation 1 - ; les convulsions et les tremblements apparaissent brutalement aux doses submortelles.

2) Mydriase

Les propriétés mydriatiques des amines sympathicomimétiques sont bien connues et celles de l'amphétamine ont été particulièrement bien étudiées par Marley (155). Cet auteur a démontré que cette action a une double origine : centrale et périphérique sur les terminaisons nerveuses post-ganglionnaires sympathiques de l'iris.

Tous les corps étudiés ont une action mydriatique sur l'oeil de la Souris, mais moindre que celle exercée par l'amphétamine.

L'augmentation du diamètre pupillaire est proportionnelle à la dose d'amphétamine injectée, ainsi que le montre la courbe Figure XV. On peut ainsi déterminer les doses équiacives des corps étudiés en reportant les augmentations de diamètre observées sur la courbe précédente. (Tableau XLIV).

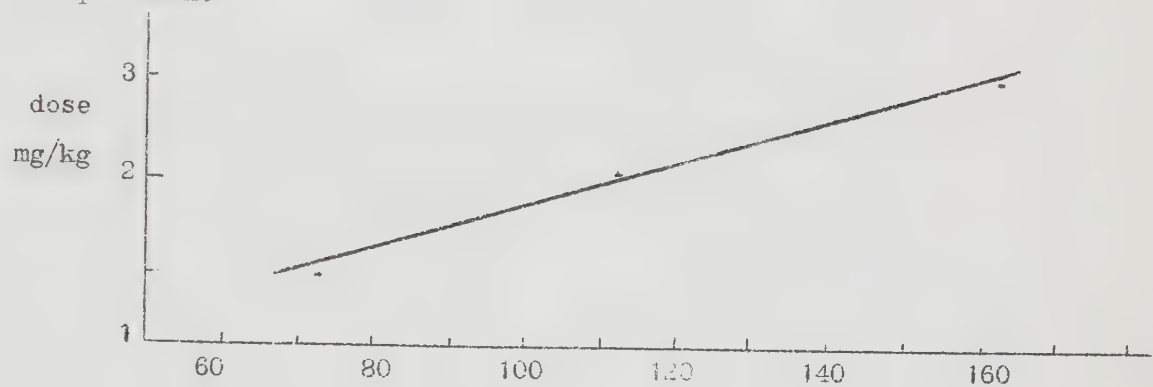
Légende de la Figure XV

Courbe montrant la relation existant entre le
diamètre de la pupille de l'oeil de la Souris
et la dose d'amphétamine injectée

Figure XV

MYDRIASE

dl-amphétamine



diamètre de la pupille

augmentation %

Légende du Tableau XLIV

Action mydriatique chez la Souris des médicaments
anorexigènes étudiés.

Le maximum de l'action a lieu en général 30 minutes après l'injection.

Les augmentations de diamètre de la pupille, obtenues avec les corps étudiés peuvent être comparées à celle de l'amphétamine, on rapporte ensuite les activités mydriatiques à celle de l'amphétamine comptée : 1.

dl-amphétamine.....	= 1
N-éthylamphétamine..	= 0,272
phenmetrazine.....	= 0,126
diethylpropion.....	= 0,178
phentermine.....	= 0,156
chlorphentermine.....	= 0,15
phenfluoramine.....	= 0,15

TABEAU XLIV

Produit administré	Dose en mg/kg	Diamètre de la pupille en graduations de l'oculaire micrométrique		Augmentation %
		Avant injection	Après injection	
dl-amphétamine.....	1,33	11,9	20,5	72,2
	2	10,6	22,5	112,2
	3	10,3	28	163,8
N-éthylamphétamine	8	9,8	21	124
	10	12,4	31,3	152
phenmetrazine.....	15	11,4	24	110
diethylpropion.....	5	10,75	13,1	21,2
	10	11,6	23,2	100
phentermine.....	5	10,1	15,8	56,4
	10	11,5	22	91
	15	10,9	25,2	131
chlorphentermine.....	10	10,8	23,8	120
	20	11,6	27,3	135
phenfluoramine.....	10	12	15,7	64
	15	11,6	25,8	123
	20	11,5	30,9	168

3) Pression artérielle

Pour éviter l'interférence avec le phénomène de tachyphylaxie l'amine étudiée est injectée une seule fois et le chiffre retenu est la hauteur en millimètres de l'hypertension obtenue.

Afin de déterminer la courbe étalon d'amphétamine, 5 Rats ont été utilisés par dose injectée ; les chiffres suivants ont été obtenus :

dl-amphétamine	0,1	mg/kg	=	7,4	mm
	0,25	"	=	18,6	mm
	0,50	"	=	32	mm
	1	"	=	43	mm

Le report de ces mesures sur du papier semi-logarithmique a permis d'établir la courbe suivante : Figure XVII.

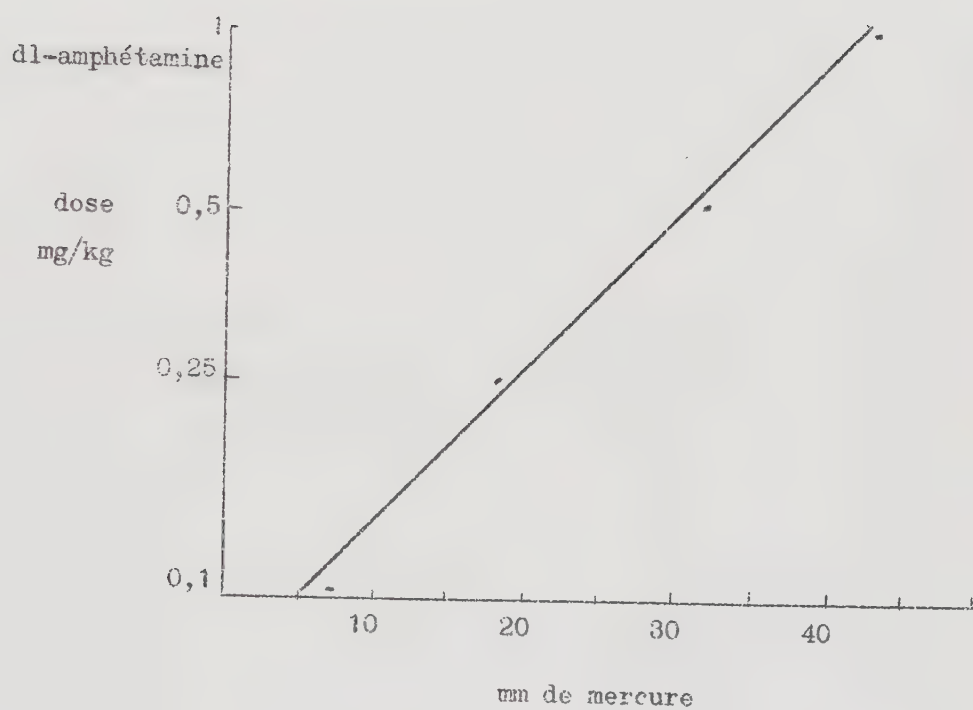
Les hypertensions en millimètres entraînées par l'injection de chacun des corps étudiés peuvent être comparées avec celles de l'amphétamine. On rapporte ensuite les activités hypertensives à celle de l'amphétamine comptée pour = 1. (Tableau XLV).

Légende de la Figure XVII

Courbe montrant la relation entre les variations
de la pression artérielle de rats amyélinés et la
dose d'amphétamine injectée par voie veineuse.

Figure XVII

Pression artérielle - Rat



Légende du Tableau XLV

Variations en millimètres, de la pression
artérielle du Rat, entraînées par les
médicaments anorexigènes étudiés.

TARLEAU XLV

Produit administré	Dose mg/kg	Hypertension en millimètres	Moyennes	Equivalences amphetam.= 1
N-éthylamphétamine	5	22,13, 7,22,16	16	0,038
phenmetrazine	1	7,10,13,12,11	10,6	0,13
diethylpropion	20	17,14,14,13,10	13,6	0,008
phentermine	1	21,11,19,10,10	14,2	0,17
chlorphentermine	1	10, 8, 9, 3, 6	7,2	
	5	24,32,13,12,23	22	0,055
phenfluramine	1	9, 7, 7, 8,12	8,6	
	5	18,17,22,13,15	15	0,035

4) Diurèse

L'influence de l'amphétamine sur la diurèse a déjà été étudiée (103) ainsi que celle exercée par le diethylpropion (107) et la chlorphentermine (103).

Il est nécessaire de connaître le volume d'urine éliminé mais aussi la quantité d'ions sodium et potassium, afin de pouvoir juger d'une éventuelle action diurétique.

Les corps ont été administrés per os à dose anorexigène et les variations observées sont énumérées au tableau XLVI.

Sur 65 animaux témoins, on a obtenu les chiffres et les écarts suivants :

Volume.....:	$1,88 \text{ cm}^3 \pm 0,14$	} Total éliminé par rat. (200 g $\pm$ 18)
Sodium.....:	$4,92 \text{ mg} \pm 0,43$	
Potassium.....:	$7,85 \text{ mg} \pm 0,38$	

Quelques corps ont influencé nettement les facteurs étudiés :

L'amphétamine à 5, 10 et 20 mg/kg, la phenmetrazine à 30 mg/kg, la chlorphentermine à 10 et 20 mg/kg et la phenfluoramine à 10 mg/kg.

L'augmentation du volume d'urine éliminé s'accompagne d'une excrétion accrue de sodium, mais en ce qui concerne l'ion potassium les variations ne vont pas toujours dans le même sens. L'élimination du potassium est augmentée pour la phenmetrazine et la phenfluoramine alors qu'elle est diminuée pour les deux autres produits.

Pour la N-ethyl amphétamine, le diethylpropion et la phentermine, la diurèse aqueuse est inchangée et on observe une certaine rétention des ions Na et K.

Légende du Tableau XLVI

Influence des médicaments anorexigènes
sur l'élimination rénale d'eau, d'ions
sodium et potassium chez le Rat.

TABLEAU XLVI

Produit	Dose en mg/kg	Volume total éliminé variation		Na total éliminé variation		K total éliminé variation	
		sens	%	sens	%	sens	%
amphétamine	5	↗ +++	99	↗ +++	58,1	0	0
	10	↗ +++	85,8	↗ +++	83,2	↘ +	37,2
	20	↗ ++	53	↗ +	20,6	↘ +	29,8
N-éthyl- amphétamine	10	0	8,8	↘ +	22,3	↘ +	30,1
phenmetrazine	30	↗ +++	118,5	↗ +++	54,4	↗ +	22,8
diethylpropion	15	0	12	↘ +	20	↘ +	12,5
phentermine	10	0	6,6	↘ +	19,1	↘ +	33,7
chlorphentermine	10	↗ ++	50,3	↗ ++	46,8	↘ +	13,7
	20	↗ +++	64	↗ ++	39,7	↘ +	26,3
phenfluoramine	10	↗ ++	53,9	↗ +++	71,3	↗ +	41,7

Légende du Tableau XLVII

Action exercée par les médicaments anorexigènes
sur la monoamine oxydase in vitro.

5) Monoamine oxydase

L'inhibition que provoque l'amphétamine sur cet enzyme est faible, néanmoins on a recherché cette action sur les autres corps étudiés. Les inhibitions mesurées sont en général inférieures à celle entraînée par les amphétamines dl et d.

TABLEAU XLVII

Produit étudié	MAO mm ³ O ² /H.	MAO + composé étudié			
		Concentration 10 ⁻³ M		Concentration 2.10 ⁻⁴ M	
		mm ³ O ² /H.	% Inhib.	mm ³ O ² /H.	% Inhib.
dl-amphétamine	104	39	62	64	38
	146	67	55		
d-amphétamine	123	40	67	61	49
N-éthylamphétamine	131	72	44		
phenmetrazine	112	77	31	78	30
	122	82	33	105	14
diethylpropion	122	104	14		
phentermine	102	73	28	87	14
chlorphentermine	142	121	14	134	5
phenfluoramine	123	82	33	101	18
	131	90	31		

6) Fibre lisse "in vitro"

L'influence exercée par les corps étudiés vis-à-vis de spasmes provoqués sur des organes isolés, s'est montrée variable.

L'amphétamine elle-même est assez dépourvue de propriétés spasmodiques en général, mais certaines des amines dérivées se sont avérées plus actives sans toutefois atteindre l'intensité d'action des antagonistes de référence tous très actifs.

Les tableaux XLVIII et XLIX peuvent se résumer ainsi :

Tous les médicaments anorexigènes étudiés relâchent le tonus et inhibent les mouvements péristaltiques du duodénum de Lapin, sauf la phentermine qui contracte cet organe.

La phenfluoramine et la chlorphentermine s'opposent à forte dose (10^{-6}) aux contractures acétylcholiniques.

Le diethylpropion, la chlorphentermine et la phenfluoramine à dose moyenne (10^{-8}) et la N-éthylamphétamine et la phentermine à forte dose (10^{-6}) antagonisent le spasme histaminique intestinal.

A l'égard de la sérotonine les corps suivants agissent à forte dose (10^{-6} , 10^{-7}) : amphétamine, phentermine, chlorphentermine et phenfluoramine.

Tous les corps étudiés relèvent le spasme barytique à une dose un peu inférieure à celle de la papavérine et la phenfluoramine à une dose équivalente.

Nous avons préféré exprimer les résultats en concentration active après un contact de une minute trente secondes (pA2 à 1'30").

En effet le logarithme de la concentration molaire n'aurait pas eu ici de signification puisque les corps de référence ont des structures chimiques et par conséquent des poids moléculaires différents.

Légende du Tableau XLVIII

Actions antagonistes exercées par les médicaments
anorexigènes vis-à-vis des contractures de la fibre
lisse provoquées "in vitro" par :

l'Acétylcholine

l'Histamine

la Sérotonine.

TABLEAU XLVIII

	Acétylcholine	Histamine	Sérotonine
<u>dl-amphétamine</u>	$4.10^{-6} = 0$	$10^{-6} = 0$	pA_2 à 2.10^{-6}
Antagoniste type pA_2 1'30"	Atropine 3.10^{-11}	Neo antergran 4.10^{-12}	LSD 25 4.10^{-9}
<u>N-éthylamphétamine</u>	$2.10^{-6} = 0$	pA_2 à 2.10^{-5}	$2.10^{-8} = 0$
Antagoniste type pA_2 1'30"	Atropine 2.10^{-11}	Neo antergran 4.10^{-12}	LSD 25 $1,6 \cdot 10^{-12}$
<u>phenmetrazine</u>	$2.10^{-7} = 0$	$2.10^{-6} = 0$	$2.10^{-7} = 0$
Antagoniste type pA_2 1'30"	Atropine 2.10^{-11}	Neo antergran 4.10^{-11}	LSD 25 2.10^{-10}
<u>diethylpropion</u>	$2.10^{-5} = 0$	pA_2 à $1,1.10^{-8}$	$2.10^{-5} = 0$
Antagoniste type pA_2 1'30"	Atropine 2.10^{-11}	Neo antergran 5.10^{-11}	LSD 25 2.10^{-10}
<u>phentermine</u>	$2.10^{-6} = 0$	pA_2 à 2.10^{-6}	pA_2 à 2.10^{-6}
Antagoniste type pA_2 1'30"	Atropine 2.10^{-11}	Neo antergran 4.10^{-12}	LSD 25 2.10^{-8}
<u>chlorphentermine</u>	pA_2 à 10^{-6}	pA_2 à 4.10^{-8}	pA_2 à 2.10^{-6}
Antagoniste type pA_2 1'30"	Atropine 10^{-9}	Neo antergran 2.10^{-11}	LSD 25 4.10^{-9}
<u>phenfluoramine</u>	pA_2 à 2.10^{-6}	pA_2 à 2.10^{-7}	pA_2 à 4.10^{-7}
Antagoniste type pA_2 1'30"	Atropine 2.10^{-11}	Neo antergran 4.10^{-12}	LSD 25 10^{-8}

Légende du Tableau XLIX

Actions spasmolytiques exercées in vitro
par les médicaments anorexigènes sur la
fibre lisse du duodénum de Lapin et de Rat.

TABLEAU XLIX

Produit	Chlorure de Baryum	Tonus normal duodénum de Lapin
<u>dl-amphétamine</u>	$9,2 \cdot 10^{-5}$	$6 \cdot 10^{-5}$
Antagoniste de référence	papavérine : $2,2 \cdot 10^{-6}$ isoprenaline : $5 \cdot 10^{-7}$ (dose inhib. 50 %)	Adrénaline : $1,8 \cdot 10^{-7}$
<u>N-éthyl-amphétamine</u>	10^{-6}	10^{-4}
Antagoniste de réf.	pap. $7 \cdot 10^{-5}$	ad. $5 \cdot 10^{-8}$
<u>phenmetrazine</u>	$8 \cdot 10^{-5}$	$9 \cdot 10^{-6}$
Antagoniste de réf.	pap. $4,6 \cdot 10^{-6}$	ad. $1,5 \cdot 10^{-7}$
<u>diethylpropion</u>	$2,3 \cdot 10^{-5}$	$5 \cdot 10^{-5}$
Antagoniste de réf.	pap. $4 \cdot 10^{-6}$	ad. $5 \cdot 10^{-8}$
<u>phentermine</u>	$2 \cdot 10^{-5}$	Contracturant dés $5 \cdot 10^{-6}$
Antagoniste de réf.	pap. 10^{-6}	
<u>chlorphentermine</u>	$2 \cdot 10^{-5}$	10^{-4}
Antagoniste de réf.	pap. $1,6 \cdot 10^{-6}$	ad. $5 \cdot 10^{-8}$
<u>phenfluoramine</u>	$6 \cdot 10^{-6}$	$1,8 \cdot 10^{-5}$
Antagoniste de réf.	pap. $2,5 \cdot 10^{-6}$	ad. 10^{-7}

7) Conclusion

Le rapport entre les chiffres de toxicité obtenus chez la Souris groupée et chez la Souris isolée n'est très élevé que pour l'amphétamine, ce rapport est, pour les autres corps, voisin de l'unité. La signification de ce phénomène n'est pas encore connue.

Tous les corps étudiés sont moins mydriatiques et moins hypertenseurs que l'amphétamine. Ces propriétés sympathicomimétiques sont particulièrement faibles pour le diethylpropion, la chlorphentermine et la phenfluoramine.

Des activités diurétiques vraies ont été démontrées, excepté pour la N-éthylamphétamine, le diethylpropion et la phentermine. Ces résultats cadrent avec l'activité diurétique des amines sympathicomimétiques étudiée par Dexter et Stoner (156) et Green et Sim (157).

Les dérivés de l'amphétamine étudiés ne sont pas plus inhibiteurs de la monoamine oxydase (in vitro) qu'elle.

L'amphétamine relâche faiblement le muscle lisse normal ou en état de contracture. Certains des dérivés étudiés ont exercé des actions antagonistes plus intenses vis-à-vis des contractures à l'acétylcholine et à l'histamine. Le spasme barytique est généralement relevé. Les actions spasmolytiques démontrées in vitro et attribuées à un effet sympathicomimétique β sur la fibre lisse, corroborent le ralentissement du transit intestinal observé précédemment in vivo.

Chapitre IV

CONCLUSIONS GENERALES

Un état de faim, mesuré par la quantité de régime consommé, peut être créé chez la Souris, le Rat et le Chien par des jeûnes réguliers ou intermittents. Cette faim est susceptible d'être inhibée par des médicaments anorexigènes proportionnellement à la dose administrée.

Des comparaisons quantitatives entre différents corps peuvent être établies dans des conditions définies de stabilité du comportement alimentaire. Une bonne corrélation existe entre ces résultats expérimentaux et ceux obtenus chez l'Homme.

La possibilité d'étudier l'anorexie médicamenteuse comme toute autre propriété pharmacodynamique, existe donc et l'étude comparative de séries de corps peut être envisagée.

La restriction alimentaire est la cause principale de l'amaigrissement chez le Rat, néanmoins il semble qu'une action propre sur les réserves lipidiques soit exercée par ces médicaments.

Dans l'étude du mode d'action de l'amphétamine et de ses dérivés sur la prise de nourriture chez le Rat, nous avons tenté d'intégrer certains faits expérimentaux aux grandes théories de la faim, de Mayer, de Brobeck et de Kennedy.

Les variations de la température rectale ne sont pas parallèles à celles du pouvoir anorexigène et, en fonction des produits administrés, se manifestent en sens opposé. Il est ainsi difficile chez le Rat de lier l'une à l'autre ces deux propriétés.

De nos résultats, il ressort que la différence de glycémie artérioveineuse (Δ glucose) varie dans le sens attendu, d'après la théorie de Mayer. L'amphétamine est en effet capable d'augmenter le Δ glucose dans ces conditions.

L'inhibition du transit gastro-intestinal a lieu à dose anorexigène. La présence plus longue des aliments dans le tractus gastro-intestinal

et l'inhibition déjà prouvée des contractions de l'estomac dues à la faim peuvent être des déterminants de l'action anorexigène de l'amphétamine et de ses dérivés.

L'exaltation de la sécrétion gastrique entraînée par l'amphétamine cadre avec les travaux d'Ivy, Lin et Langberg (54). Ces auteurs ont montré que les relations entre la quantité de nourriture ingérée et la réponse sécrétoire gastrique est représentée par une courbe sigmoïde. Dans la dernière portion de la courbe, il apparaît que la capacité de sécrétion maxima est atteinte ou presque, c'est à ce moment que l'animal s'arrête de manger et que l'homme ressent la satiété. Si l'amphétamine est capable d'accélérer le taux de la sécrétion gastrique en présence ou en l'absence d'aliments, elle peut troubler le déroulement normal de la digestion et le jeu des réflexes subséquents.

En somme, l'amphétamine et ses dérivés sont susceptibles de provoquer un ensemble de réactions concomitantes :

- l'inhibition de la faim
- l'augmentation du Δ glucose
- le ralentissement du transit gastro-intestinal
- la stimulation de la sécrétion gastrique.

Dans nos expériences il est impossible de savoir si le déclenchement de ces effets est d'origine centrale ou périphérique.

Il est maintenant communément admis que l'anorexie amphétaminique est d'origine centrale, en fonction des actions de ce corps sur le système nerveux central. Nous pensons que les actions périphériques de l'amphétamine ne doivent pas être exclues de son mécanisme d'action sur la faim, certaines autres s'exerçant en l'absence de tout système nerveux central comme l'inhibition de la fibre lisse et l'hypertension.

Au cours de cette étude, nous avons montré que l'anorexie n'était pas le corollaire de la stimulation centrale et que différents états du système nerveux central pouvaient entraîner une anorexie avec ou sans modification visible du comportement de l'animal.

L'inhibition et même l'inversion de l'effet anorexigène de l'amphétamine par les sympathicolytiques et sa potentialisation par les inhibiteurs de la monoamine oxydase ont été démontrées chez le Rat. Quelle que soit l'origine de l'anorexie amphétaminique, centrale, périphérique ou mixte, il est probable qu'un mécanisme adrénergique y participe.

Nous admettons pour conclure que l'anorexie amphétaminique peut être considérée comme une propriété sympathicomimétique, au même titre que celles déjà connues.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 Soulairac A.
J. Physiol. (Fr.) 50, 663 (1958)
- 2 Ann. New York Acad. Sci. 63, art. I, 1 (1955)
- 3 Rapports XX^e Congrès internation. Physiol. 126 (1956)
- 4 Brobeck J.R.
Yale J. Biol. Med. 20, 545 (1948)
- 5 Mayer J.
Physiol. Rev. 33, 472 (1953)
- 6 Soulairac A.
C.R. Acad. Sci. Paris 224, 757 (1947)
- 7 Anand B.K., Brobeck J.R.
Proc. Soc. exper. Biol. Med. 77, 323 (1951))
- 8 Soulairac A., Soulairac M.L
Rapports XX^e Congrès internation. Physiol. 845 (1956)
- 9 Marshall N.B., Barnett R.J., Mayer J.
Proc. Soc. exper. Biol. Med. 90, 240 (1955)
- 10 Mayer J., Barnett R.J.
Science N.Y. 121, 599 (1955)
- 11 Hetherington A.W., Ranson S.W.
J. comp. Neurol. 76, 475 (1942)
- 12 Larsson S.
Acta physiol.scand. 32, (suppl. 115) pt. I, 1 (1954)
- 13 Maire F.W.
Feder. Proc. 15, 403 (1956)
- 14 Kennedy G.C.
J. Endocrinol. 16, 9 (1957)
- 15 Morrison S.D., Mayer J.
Amer. J. Physiol. 191, 248 (1957)
- 16 Teitelbaum P., Stellar E.
Science N.Y. 120, 894 (1954)

- 17 Lepkovsky S.
Ann. New York Acad. Sci. 63, I, 132 (1955)
- 18 Meyler L.
Side effects of drugs.
Excerpta Medica Foundation Edit. (1958) (1960)
- 19 Drill V.A.
Pharmacology in Medicine, 664
Mc. Graw-Hill Book Co. Edit. (1958)
- 20 Spengler J., Waser P.
Arch. exper. Pathol. Pharmacol. 237, 171 (1959)
- 21 Spengler J.
Arch. exper. Pathol. Pharmacol. 238, 312 (1960)
- 22 Tainter M.L.
J. Nutrit. 27, 89 (1944)
- 23 Marsh D.A., Herring D.A.
J. Pharmacol. exper. Therap. 100, 298 (1950)
- 24 Enders A.
Klin. Wschr. 30, 995 (1952)
- 25 Pères G., Cordier B.
Praxis 45, 984 (1956)
- 26 Soulairac A., Soulairac M.L.
C.R. Soc. Biol. 153, 1962 (1959)
- 27 Schmidt H., Moak S.J., Van Meter W.G.
Amer. J. Physiol. 192, 543 (1958)
- 28 Randall L.O., Schallek W., Heise G.A., Keith E.F., Bagdon R.E.
J. Pharmacol. exper. Therap. 129, 163 (1960)
- 29 Karczmar A.G., Howard J.H.
Proc. Soc. exper. Biol. Med. 102, 163 (1959)
- 30 Harris J.S., Kohn H.J.
J. Pharmacol. exper. Therap. 78, 56 (1943)
- 31 Stowe F.R., Miller A.T.
Experientia 13, 114 (1957)
- 32 Brobeck J.R., Larsson S., Reyes E.
J. Physiol. (G.B) 132, 358 (1956)
- 33 Di Ferrante N., Longo V.G.
Farmaco : (Ed. Sci.) 8, 16 (1953)

- 34 Andersson B., Larsson S.
Acta physiol. scand. 38, 22 (1956)
- 35 Sangster W., Grossmann M.I., Ivy A.C.
Amer. J. Physiol. 153, 259 (1948)
- 36 Nitescu I., Groza P., Dimitrescu E., Sandulescu M.
Stud. Cerc. Fiziol. Romin. 3, 305 (1958)
- 37 Bellomo A., Moiraghi P., Riviera C.
Patol. sper. 42, 171 (1954)
- 38 Tormey J., Lasagna L.
J. Pharmacol. exper. Therap. 128, 201 (1960)
- 39 Spengler J., Waser P.
Helv. physiol. pharmacol. Acta 15, 444 (1957)
- 40 Vogt M.
Brit. med. Bull. 13, 166 (1957)
- 41 Grossman S.P.
Science N.Y. 132, 301 (1960)
- 42 Larsson S., Ström L.
Acta physiol. scand. 38, 298 (1957)
- 43 Brobeck J.R.
Handbook of Physiology. Sect. 1. Vol. II, 1197
American Physiological Society Edit. (1960)
- 44 Grossman M.I.
Ann. New York Acad. Sci. 63, 76 (1955)
- 45 Sharma K.N., Anand B.K., Dua S., Baldev Singh.
Amer. J. Physiol. 201, 593 (1961)
- 46 Booth G., Strang J.M.
Arch. internation. Med. exper. 57, 533 (1936)
- 47 Andersson B., Larsson B.
Acta physiol. scand. 52, 75 (1961)
- 48 Han P.W., Brobeck J.R.
Amer. J. Physiol. 200, 703
ibidem " 707 (1961)
- 49 Soulairac A., Soulairac M.L., Van Steenkiste J.N.
J. Physiol. (Fr.) 53, 474 (1961)

- 50 Soulairac A.
Bull. biol. Fr. Belg. 81, 274 (1947)
- 51 Luckhardt A.B., Carlson A.J.
Amer. J. Physiol. 36, 298 (1915)
- 52 Bash K.W.
J. comp. Psychol. 28, 137 (1939)
- 53 Siegel P.S., Taub D.V.
J. comp. physiol. Psychol. 45, 250 (1952)
- 54 Ivy A.C., Lin T.M., Langberg G.
Amer. J. Physiol. 138, 71 (1957)
- 55 Ugolev A.M.
Dokl. Akad. Nauk. SSSR 133, 1251 (1960)
- 56 Stunkard A.J., Wolff H.G.
J. clin. Invest. 34, 954 (1956)
- 57 Janowitz H.D., Grossmann M.I.
Amer. J. Physiol. 155, 28 (1948)
- 58 Mellinkoff S.M., Frankland M., Boyle D., Greipel M.
Stanford Med. Bull. 13, 117 (1955)
- 59 Mellinkoff S.M.
Annu. Rev. Physiol. 19, 193 (1957)
- 60 Sanahuja J.C., Harper A.E.
Amer. J. Physiol. 202, 165 (1962)
- 61 Hervey G.R.
J. Physiol. (G.B.) 145, 336 (1959)
- 62 Epstein A.N.
Amer. J. Physiol. 199, 969 (1960)
- 63 Herberg L.J.
Nature (G.B.) 187, 245 (1960)
- 64 Christophe J., Mayer J.
Metabolism 9, 932 (1960)
- 65 Janowitz H.D., Grossmann M.I.
J. Mount Sinai Hosp. 16, 231 (1949)
- 66 Morgane P.J.
Amer. J. Physiol. 201, 420 (1961)

- 67 Morgane P.J.
Amer. J. Physiol. 201, 839 (1961)
- 68 Brobeck J.R.
Ann. New York Acad. Sci. 63, I, 44 (1955)
- 69 Morgane P.J., Kosman A.J.
Amer. J. Physiol. 197, 158 (1957)
- 70 Anand B.K., Dua S., Chhina G.S.
Indian J. med. Res. 46, 277 (1958)
- 71 Bruce H.M., Kennedy G.C.
Proc. r. Soc. Ser. B. (G.B.) 138, 528 (1951)
- 72 Campbell B.A., Sheffield F.D.
J. comp. physiol. Psychol. 46, 320 (1953)
- 73 Goetzi F.R., Goldschmidt M., Wheeler P., Stone F.
Gastroenterology 12, 252 (1949)
- 74 Le Magnen J.
Ann. Nutrit. Aliment. 10, 153 (1956)
- 75 Ginsberg R., Feldman S., Necheles H.
Gastroenterology 10, 281 (1948)
- 76 Andersson B., Larsson S.
Pharmacol. Rev. 13, 1 (1961)
- 77 Anand B.K., Malhoittra C.L., Dua S., Baldev Singh.
Indian J. med. Res. 49, 152 (1961)
- 78 Reynolds R.W.
J. comp. physiol. Psychol. 52, 682 (1959)
- 79 Epstein A.N.
J. comp. physiol. Psychol. 52, 37 (1959)
- 80 Carlisle H.J., Reynolds R.W.
Amer. J. Physiol. 201, 965 (1961)
- 81 Hahn F.
Pharmacol. Rev. 12, 499 (1960)
- 82 Anliker J., Mayer J.
J. appl. Physiol. 8, 667 (1955)
- 83 Bare J.K.
J. comp. physiol. Psychol. 52, 129 (1959)

- 84 Siegel P.S., Stuckey H.L.
J. comp. physiol. Psychol. 40, 365 (1947)
- 85 Bare J.K., Cicala G.
J. comp. physiol. Psychol. 53, 151 (1960)
- 86 Miller N.E.
Ann. New York Acad. Sci. 63, 141 (1955)
- 87 Smith M., Duffy M.
J. comp. physiol. Psychol. 50, 601 (1957)
- 88 Kaplan M., Campbell S.L., Johnson L. et coll.
Science N.Y. 129, 1673 (1959)
- 89 Cardo B.
J. Physiol. (Fr.) 53, suppl. IV, (1961)
- 90 Skinner B.F.
The Behavior of Organisms.
D. Appleton Century Co. Edit. (1938)
- 91 Siegel P.S., Sterling T.D.
J. comp. physiol. Psychol. 52, 179 (1959)
- 92 Skinner B.F., Heron W.T.
Psychol. Rev. 1, 340 (1937)
- 93 Wentink E.
J. exper. Psychol. 22, 150 (1938)
- 94 Miller N.E.
Ann. New York Acad. Sci. 65, 318 (1956)
- 95 Farner D.
Gerontologia 5, 35 (1961)
- 96 Welsh A.L.
Side effects of anti-obesity drugs.
Charles C. Thomas Edit. (1962)
- 97 Mantegazza P., Riva M.
Med. exper. 4, 367 (1961)
- 98 Cannon W.B., Washburn A.L.
Amer. J. Physiol. 29, 441 (1912)
- 99 Thoma O., Wick H.
Arch. exper. Pathol. Pharmacol. 222, 540 (1954)
- 100 Brunckow I.
Medizinische 22, 1075 (1959)

- 101 Cahen R., Montagne J., Pessonnier J., Pessonnier A.
Thérapie 17, 373 (1962)
- 102 Melander B.
Acta pharmacol. toxicol. 17, 182 (1960)
- 103 Holm T., Huus I., Kapf R., Møller Nielsen I., Petersen P.V.
Acta pharmacol. toxicol. 17, 121 (1960)
- 104 Kopf R., Lorenz D., Møller Nielsen I.
Arch. exper. Pathol. Pharmacol. 241, 185 (1961)
- 105 Becker B.A.
Tox. appl. Pharmacol. 3, 256 (1961)
- 106 Veldkamp W., Tazelaar A.P., Keasling H.H.
Feder. Proc. 30, 373 d (1961)
- 107 Boissier J.R.
Thérapie 17, 803 (1962).
- 108 Stegen M.G., Zsotér. T., Tom H., Chappel C.
Tox. appl. Pharmacol. 2, 589 (1960)
- 109 Hamilton C.L., Wilpizeski C.
Proc. Soc. exper. Biol. Med. 108, 319 (1961)
- 110 Schmidt H. Jr., Van Meter W.G.
J. comp. physiol. Psychol. 51, 29 (1958)
- 111 Lichtfield J.T., Wilcoxon E.
J. Pharmacol. exper. Therap. 97, 99 (1949)
- 112 Richter
Quart. Rev. Biol. 2, 307 (1927)
- 113 Dunham N.W., Myia T.S.
J. Amer. pharm. Ass. sci. Ed. 46, 208 (1957)
- 114 Burton R.M., Sodd M.A., Goldin A.
Arch. internation. Pharmacodyn. Therap. 112, 188 (1957)
- 115 Winter C.A., Flataker L.
J. Pharmacol. exper. Therap. 101, 156 (1951)
- 116 Cook L., Weidley E.
Ann. New York Acad. Sci. 66, 740 (1957)
- 117 Pulewka P.
Arch. ges. Physiol. 102, 362 (1904)

- 118 Shipley J.A., Tilden J.N.
Proc. Soc. exper. Biol. Med. 64, 453 (1947)
- 119 Ghosh M.N., Schild H.O.,
Brit. J. Pharmacol. Chemotherapy, 13, 54 (1958)
- 120 Lipschitz W.L., Hadidian Z., Kerpesar A.
J. Pharmacol. exper. Therap. 79, 97 (1943)
- 121 Savini E.C.
Arch. internation. Pharmacodyn. Therap. 113, 157 (1957)
- 122 Schild H.O.
Brit. J. Pharmacol. Chemotherapy, 2, 189 (1947)
- 123 Gaddum J.H., Hameed Khan A., Hathway D.E., Stephens F.F.
Quart. J. exper. Physiol. 40, 49 (1955)
- 124 Green A.F.
Brit. J. Pharmacol. Chemotherapy. 14, 26 (1959)
- 125 Farris E.J., Griffith J.Q.
The Rat in the laboratory investigation, 11
J.B. Lippincott Co. Edit. (1949)
- 126 Bolles R.C.
J. comp. physiol. Psychol. 54, 580 (1961)
- 127 Carroll H.W., Peckham S.C., Behnke A.R. Jr.
J. Nutrit. 75, 247 (1961)
- 128 Havel R.J., Goldfien A.
J. Lipid. Res. 1, 102 (1959)
- 129 Paoletti R., Smith R.L., Maickel R.P., Brodie B.B.
Biochim. biophys. Res. Comm 5, 424 (1961)
- 130 Sivadjian J.
Thèse Doctorat de Sciences (1935)
- 131 Plaut R.
Arch. ges. Physiol. 205, 51 (1924)
- 132 Stammers A.D.
J. Physiol. (G.B.) 41, 329 (1926)
- 133 Andersson B., Larsson B.
Acta physiol. scand. 52, 75 (1961)
- 134 Anand B.K., Dua S., Singh B.
Electroencephalogr. clin. Neurophysiol. 13, 54 (1961)

- 135 Sudsaneh S., Mayer J.
Amer. J. Physiol. 197, 269 (1959)
- 136 Van der Shoot J.B., Ariëns E.J., van Rossum J.M., Hurkmans J.A. Th. M.
Arzneimittel Forsch. 12, 902 (1962)
- 137 Greenblatt E.N., Osterberg A.C.
J. Pharmacol. exper. Therap. 113, 115 (1961)
- 138 Spengler J.
Arch. exper. Pathol. Pharmacol. 244, 153 (1962)
- 139 Emele J.F., Shanaman J., Warren M.R.
Feder. Proc. 20, 328 (1961)
- 140 Forssberg A., Larsson S.
Experientia 11, 158 (1955)
- 141 Grossman S.P.
Amer. J. Physiol. 202, 872 (1962)
- 142 Saroj Sanan, Vogt M.
Brit. J. Pharmacol. Chemotherapy. 18, 109 (1962)
- 143 Axelrod J., Tomchick R.
J. Pharmacol. exper. Therap. 130, 367 (1960)
- 144 Weil-Malherbe H., Whitby L.G., Axelrod J.
J. Neurochem. 8, 55 (1961)
- 145 Mac Lean J.R., Mac Cartney M.
Proc. Soc. exper. Biol. Med. 107, 77 (1961)
- 146 Tripod J.
Helv. Physiol. Acta. 10, 403 (1952)
- 147 Munoz C., Goldstein L.
J. Pharmacol. exper. Therap. 132, 354 (1961)
- 148 Burn J.H., Rand M.J.
J. Physiol. (G.B.) 144, 314 (1958)
- 149 Van Rossum J.M., van der Shoot J.B., Hurkmans J.A. Th. M.
Experientia 18, 229 (1962)
- 150 Chance M.R.A.
J. Pharmacol. exper. Therap. 87, 214 (1946)
- 151 Höhn R., Lasagna L.
Psychopharmacologie 1, 210 (1960)

- 152 Fink G.B., Larsson R.E.
J. Pharmacol. exper. Therap. 137, 361 (1962)
- 153 Swinyard E.A., Clark D., Miyahara J.T., Wolf H.H.
J. Pharmacol. exper. Therap. 132, 97 (1961)
- 154 Weaver L.C., Kerley T.L.
J. Pharmacol. exper. Therap. 135, 240 (1962)
- 155 Marley E.
Psychopharmacologia 2, 243 (1961)
- 156 Dexter D., Stoner H.B.
J. Physiol. (G.B.) 118, 486 (1952)
- 157 Green A.F., Sim M.F.
Brit. J. Pharmacol. Chemotherapy 17, 464 (1961)
- 158 Renold A.E., Christophe J., Jeanrenaud B.
Amer. J. clin. Nutrit. 8, 719 (1960)
- 159 Spencer J.N., Leonard C.A.
Feder. Proc. 18, 447 (1959)
- 160 Gyllys J.A., Hart J.J.D., Warren M.R.
Feder. Proc. 20, 328 (1961)
- 161 Meites J., Reed J.O.
Amer. J. Physiol. 159, 281 (1949)
- 162 Kennedy G.C.
Proc. r. Soc. Ser. B. (G.B.) 137, 535 (1950)

TABLE DES MATIERES

Introduction.....	1
-------------------	---

Chapitre I

PHYSIOLOGIE ET PHARMACOLOGIE DE LA PRISE DE NOURRITURE

A - Physiologie

I - Etape métabolique.....	3
II - Etape régulatrice.....	9
III - Etape de réalisation du comportement alimentaire.....	10

B - Pharmacologie

I - L'anorexie : symptôme de toxicité.....	12
II - L'anorexie : propriété pharmacodynamique.....	13
III - Mode d'action des anorexiantes amphétaminés.....	16

Chapitre II

TECHNIQUES EXPERIMENTALES

A - Mesure de la prise de nourriture chez l'animal

I - Méthodes de mesure

Appareillage.....	18
-------------------	----

II - Conditions expérimentales

1) Protocole des expériences.....	29
a) Mode de distribution du régime.....	29
b) Age des animaux.....	30
c) Nature et composition du régime.....	31
2) Conditions de vie des animaux.....	32
a) Chien.....	33
b) Jeûne régulier de 17 h. chez le Rat et la Souris.....	33
c) Jeûne intermittent de 27 heures chez le Rat.....	34
d) Rythme de vie normal chez le Rat.....	34

B - Méthodes pharmacodynamiques générales

I - Toxicité aiguë.....	35
II - Activité spontanée.....	35
III - Coordination motrice.....	36
IV - Action analeptique.....	37
V - Réflexe conditionné d'évitement.....	37
VI - Mydriase.....	38
VII - Pression artérielle.....	38
VIII - Sécrétion gastrique.....	39
IX - Diurèse.....	39
X - Température corporelle.....	40
XI - Glycémie.....	40
XII - Inhibition de la monoamine oxydase in vitro.....	41
XIII - Fibre lisse in vitro (organes isolés).....	41
XIV - Motilité gastro-intestinale in vivo.....	42

Chapitre III

RÉSULTATS

§ I - Les propriétés anorexigènes des médicaments

1) Les corps étudiés - Leur structure chimique.....	43
2) Mesure des propriétés anorexigènes chez le Rat	
A - Jeûne journalier de 17 heures.....	45
B - Jeûne intermittent de 27 heures.....	63
3) Mesure des propriétés anorexigènes chez la Souris.....	66
4) Mesure des propriétés anorexigènes chez le Chien.....	74
5) Conclusion.....	79

§ II - Conséquences à long terme de l'anorexie médicamenteuse

1) Influence de l'administration chronique de médicaments anorexigènes sur l'équilibre pondéral et métabolique du Rat.....	80
2) Importance de l'anorexie dans la perte de poids.....	95
3) Conclusion.....	103

§ III - Le mode d'action des médicaments anorexigènes

1) Interférences avec les mécanismes informateurs des centres.	
a) Température corporelle - Théorie de Brobeck.....	104
b) Régulation glycémique -- Théorie de Mayer.....	112
c) Motilité gastro-intestinale.....	117
d) Sécrétion gastrique.....	120
2) Interférences avec l'état du système nerveux central	
a) Action des médicaments anorexigènes sur le système nerveux central.....	123
1) Activité spontanée (Rat et Souris).....	123
2) Coordination motrice.....	132
3) Effet analeptique.....	134
4) Réflexe conditionné d'évitement au son.....	138
5) Température corporelle du Rat et du Lapin.....	143
b) Action des stimulants du système nerveux central sur la prise de nourriture chez le Rat.....	144
c) Action des dépresseurs du système nerveux central sur la prise de nourriture chez le Rat.....	150
d) Conclusion.....	158
3) Possibilité d'une médiation chimique	
a) Action des sympathicolytiques sur l'anorexie amphotaminique.....	160
b) Action des parasympathicolytiques sur l'anorexie amphotaminique.....	160
c) Action d'un inhibiteur de la monoamine oxydase sur l'anorexie amphotaminique.....	164
d) Conclusion.....	164

§ IV - Les autres propriétés pharmacodynamiques des médicaments anorexigènes.

1) Toxicité aiguë.....	166
2) Action mydriatique.....	171
3) Action tensionnelle.....	176
4) Action diurétique.....	181
5) Action anti-amino-oxydasique.....	185
6) Actions spasmolytiques.....	186
7) Conclusion.....	191

Chapitre IV

CONCLUSIONS GENERALES.....	192
----------------------------	-----

BIBLIOGRAPHIE.....	195
--------------------	-----

